

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 2001-354671
 (43) Date of publication of application : 25.12.2001

(51) Int.Cl.

C07D413/06
 A61K 31/423
 A61K 31/427
 A61P 3/00
 A61P 3/04
 A61P 3/06
 A61P 3/10
 A61P 5/38
 A61P 9/00
 A61P 9/10
 A61P 19/10
 A61P 25/28
 A61P 27/02
 A61P 29/00
 A61P 35/00
 A61P 43/00
 C07D417/06

(21) Application number : 2000-402892

(71) Applicant : NIPPON CHEMIPHAR CO LTD

(22) Date of filing : 28.12.2000

(72) Inventor : SAKUMA SHOGO

ENDO TAKESHI
 TENDO ATSUSHI
 TAKAHASHI TOSHIHIRO
 YOSHIDA SHINICHI
 KOBAYASHI KUNIO
 MOCHIZUKI NOBUTAKA
 YAMAKAWA TOMIO
 KANDA TAKASHI
 MASUI SEIICHIRO

(30) Priority

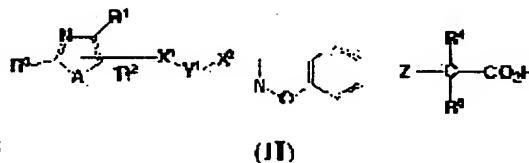
Priority number : 2000113425 Priority date : 14.04.2000 Priority country : JP

(54) ACTIVATOR FOR PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR d

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a compound or a benzisoxazole derivative having activating actions on a peroxisome proliferator activated receptor d (PPARd).

SOLUTION: This benzisoxazole derivative represented by the general formula (II), wherein A denotes O, S or the like; R1, R2 and R3 denote each hydrogen atom, a 1-8C alkyl group, phenyl group or the like which may have a substituent group; X1 and X2 denote each O, S, a direct bond or the like; Y1 denotes a 1-8C alkylene chain which may have a substituent group; Z denotes O or S; and R4 and R5 denote each hydrogen atom, a 1-8C



THIS PAGE BLANK (USPTO)

alkyl or the like or its salt is used as an activator for the PPAR δ .

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C) 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-354671

(P2001-354671A)

(43)公開日 平成13年12月25日 (2001.12.25)

(51)Int.Cl.
C 07 D 413/06
A 61 K 31/423
31/427
A 61 P 3/00
3/04

識別記号

F I
C 07 D 413/06
A 61 K 31/423
31/427
A 61 P 3/00
3/04

テマコード(参考)
4 C 0 6 3
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 40 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願2000-402892(P2000-402892)

(22)出願日

平成12年12月28日 (2000.12.28)

(31)優先権主張番号

特願2000-113425(P2000-113425)

(32)優先日

平成12年4月14日 (2000.4.14)

(33)優先権主張国

日本 (JP)

(71)出願人 000228590

日本ケミファ株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

(72)発明者 佐久間 譲悟

埼玉県吉川市吉川1-28-1-205

(72)発明者 遠藤 剛

東京都板橋区若木3-23-6-A102

(72)発明者 天童 滉

埼玉県春日部市大字桶堀299-1-704

(72)発明者 高橋 俊弘

埼玉県三郷市彦成4-1-6-505

(72)発明者 吉田 慎一

千葉県船橋市西船6-4-1

最終頁に続く

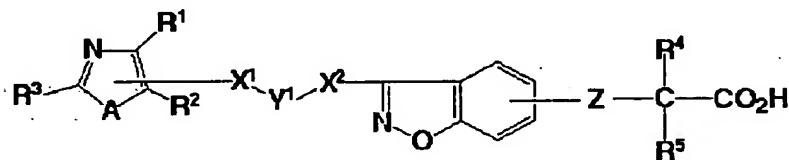
(54)【発明の名称】 ベルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化剤

(57)【要約】

【解決手段】 次の一般式 (II)、

【課題】 本発明の目的是 P P A R δ の活性化剤を提供すること。

【化1】



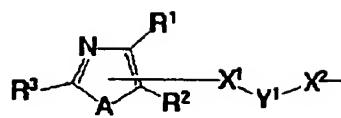
(II)

(式中、AはO、S他を表し、R¹、R²及びR³は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、置換基を有していても良いフェニル基他を表し、X¹及びX²はO、S、結合手他を表し、Y¹は置換基を有していても良い炭素数1

～8のアルキレン鎖を表し、ZはO又はSを表し、そしてR⁴及びR⁵は水素原子、炭素数1～8のアルキル基他を表す。) で表されるベンズイソキサゾール誘導体又はその塩をP P A R δ の活性化剤として使用する。

【特許請求の範囲】

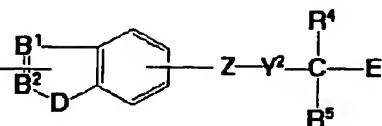
【請求項 1】 次の一般式 (I) 、



(I)

(式中、AはO、S又はNR⁶を表し、
ここで、R⁶は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、
ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、
炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニ
ル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基
(アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭
素数1～4)、若しくは置換基を有していても良い炭素
数6～10のアリール基、又は結合手を表し、
R¹、R²及びR³は水素原子、炭素数1～8のアルキル
基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル
基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7の
シクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキ
ル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアル
キニル基、置換基を有していても良いアリールアルキ
ル基 (アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の
炭素数1～4)、置換基を有していても良い炭素数6～
10のアリール基、環形成原子として1～3個の窒素原
子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残
りの炭素原子からなる5～8員環の複素環基、若しくは
結合手を表し、又はR¹とR²が結合し、R¹及びR²が結合
している炭素原子と一緒にになってベンゼン環を形成し
ても良く、
X¹及びX²はO、S、C(=O)NH、C(=O)、C
(OH)、若しくはNR⁷、又は結合手を表し、
ここで、R⁷は水素原子、炭素数1～8のアルキル基を
表し、
Y¹は置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキ
レン鎖を表し、
B¹はCW¹又はNを表し、
ここで、W¹は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、
又は結合手を表し、
B²はCW²又はNを表し、
ここで、W²は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、
又は結合手を表し、
DはO、S、NR⁸を表し、
ここでR⁸は水素原子、炭素数1～8のアルキル基若し

【化1】



くは置換基を有していても良いアリールアルキル基 (ア
リール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数
1～4)、又は結合手を表し、
ZはO又はSを表し、
Y²は炭素数1～4のアルキレン鎖又は結合手を表し、
R⁴及びR⁵は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハ
ロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表
し、
そして、Eはカルボキシル基、炭素数2～8のアルコキ
シカルボニル基、スルホン酸基、ホスホン酸基、シアノ
基、テトラゾール基を表す。但し、R¹、R²、R³及び
R⁶のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以外の
ものあり、この結合手とX¹とが結合し、そしてW¹、W
²及びR⁸のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以
外のものあり、この結合手とX²とが結合する。) で
表される化合物又はその塩。

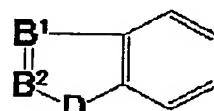
【請求項 2】 B¹がCW¹である請求項 1 記載の化合物又
はその塩。

【請求項 3】 B¹がCW¹で、Y²が結合手である請求項
1 記載の化合物又はその塩。

【請求項 4】 B¹がCW¹で、Y²が結合手で、Eがカル
ボキシル基である請求項 1 記載の化合物又はその塩。

【請求項 5】

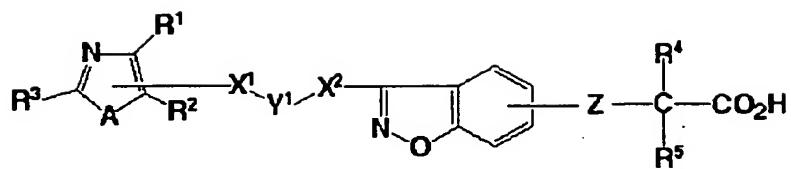
【化2】



がベンズイソキサゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチ
オフェン環、又はインドール環から選ばれる縮合環で、
Y²が結合手で、Eがカルボキシル基である請求項 1 記
載の化合物又はその塩。

【請求項 6】 次の一般式 (II) 、

【化3】



(II)

(式中、AはO、S又はNR⁶を表し、
ここで、R⁶は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、
ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、
炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基

(アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4)、若しくは置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、又は結合手を表し、

R¹、R²及びR³は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基(アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4)、置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、環形成原子として1～3個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる5～8員環の複素環基、若しくは結合手を表し、又はR¹とR²が結合し、R¹及びR²が結合している炭素原子と一緒にになってベンゼン環を形成しても良く、

X¹及びX²はO、S、C(=O)NH、C(=O)、C(OH)若しくはNR⁷、又は結合手を表し、

ここで、R⁷は水素原子、炭素数1～8のアルキル基を表し、

Y¹は置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、

ZはO又はSを表し、

そして、R⁴及びR⁵は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表す。但し、R¹、R²、R³及びR⁶のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以外のものあり、この結合手とX¹とが結合する。)で表されるベンズイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項7】 AがO又はSである請求項6記載のベンズイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項8】 AがO又はSで、X¹及びX²が結合手である請求項6記載のベンズイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項9】 AがO又はSで、X¹及びX²が結合手で、R¹、R²及びR³が水素原子、炭素数1～8のアルキル

基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基(アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4)、置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、ピリジル基、チエニル基若しくはフリル基、又は結合手である請求項6記載のベンズイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項10】 AがO又はSで、X¹及びX²が結合手で、R¹、R²及びR³が水素原子、炭素数1～8のアルキル基、若しくは置換基として炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、アシリル基、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基、カルボキシル基、水酸基、フェニル基、ベンジル基若しくはフェニルオキシ基から選ばれる原子又は基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、ピリジル基、チエニル基、フリル基若しくはアリールアルキル基(アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4)、又は結合手である請求項6記載のベンズイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項11】 請求項1～10の何れかの項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖剤応答性受容体δの活性化剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体δの活性化剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 ペルオキシソーム(peroxisome)は動植物の細胞中に見られる小器官で、そのマトリックスにはカタラーゼをはじめとした種々の酵素が含まれている。ペルオキシソーム増殖剤(peroxisome proliferator)は、このペルオキシソームの増殖を誘発する物質で抗脂血薬(フィブリート類)、除草剤、フタル酸塩可塑剤等の多様な化合物群が知られている。イッセマン(Isserman)らによりこのペルオキシソーム増殖剤によって活性化される核内受容体が同定され、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(peroxisome proliferator

activated receptor: PPAR) と命名された。(Nature, 347, p 645-650, 1990)

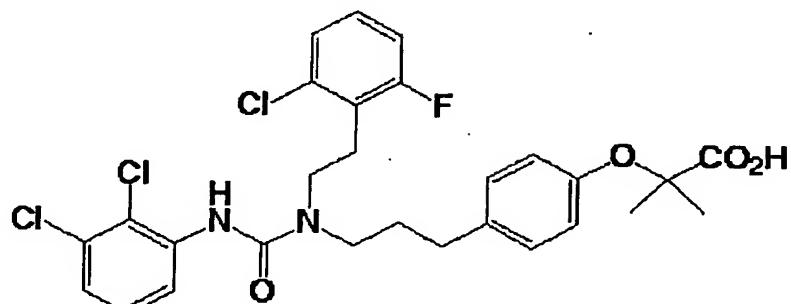
【0003】PPARはこれまでPPAR α 、PPAR γ 及びPPAR δ の3種のサブ・タイプの存在が確認されている。(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, p 7335-7359, 1994)

上述したフィブラーート系薬剤はこのうちPPAR α に対しリガンド効果を有し、臨床では強い血清TG (トリグ

リセリド) の低下作用が認められている。また糖尿病治療薬であるチアソリジンジオン系化合物 (Troglitazone, Rosiglitazone, Pioglitazone) は、PPAR γ のリガンドとして知られている。

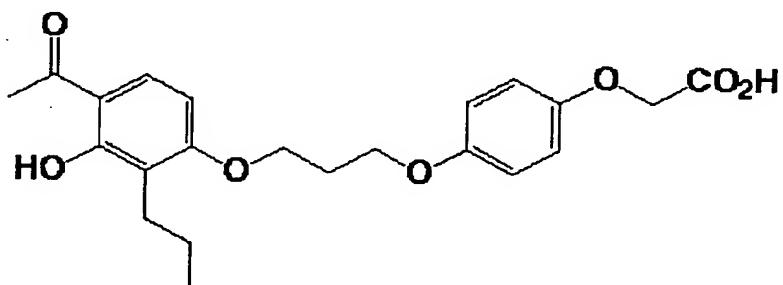
【0004】PPAR δ 活性化作用を有する薬物としては、例えば次式、

【化4】



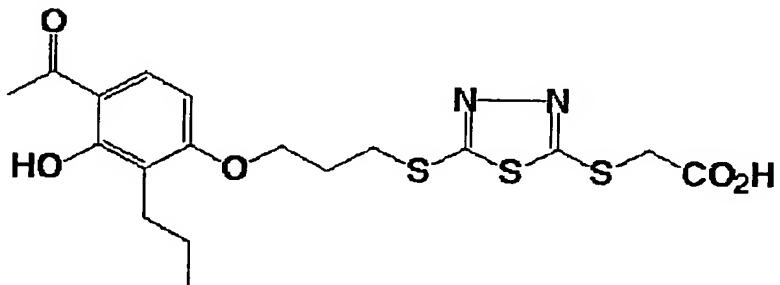
で表されるGW-2433 (Glaxo Wellcome)、次式、

【化5】



で表されるL-165041 (Merck) 或いは次式、

【化6】

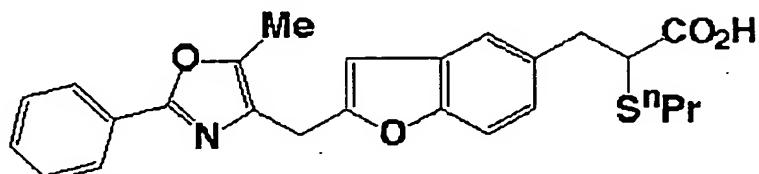


で表されるYM-16638 (山之内製薬) 等が知られている。GW-2433はアテローム硬化症の予防及び治療薬としての使用がWO92/10468に記載され、L-165041は糖尿病治療剤や抗肥満薬としての使用がWO97/28115に記載され、そしてYM-16638についてはWO99/04815に血清コ

レステロール低下作用、LDL-コレステロール低下作用を有する旨の記載がなされている。更に最近、PPAR δ のリガンドは抗ガン剤や抗炎症剤としての応用を促す報告 (JBC, 272 (6), p 3406-3410, 1997; Cell, 99, p 335-345, 1999) がなされている。

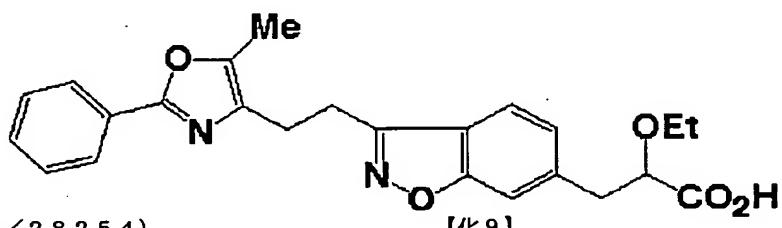
【0005】一方、本発明化合物の後記一般式（I I）で表されるベンズイソキサゾール誘導体に類似する構造

を有する化合物として、
【化7】



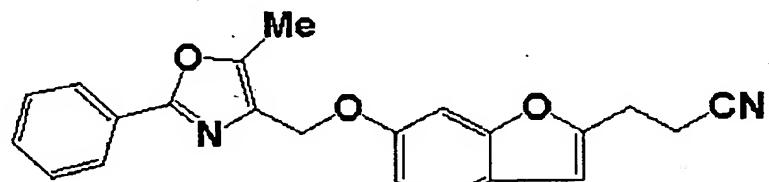
化合物A (特許2581523号)、

【化8】



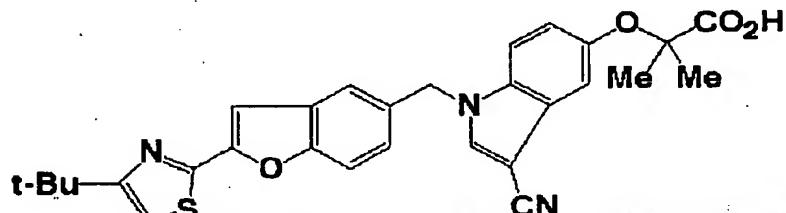
化合物B (WO 98/28254)、

【化9】



化合物C (特開平8-311065号公報)、

【化10】



化合物D (WO 97/27190) が知られている。

【0006】上記化合物A、B及びCは、いずれもベンズイソキサゾール環やベンゾフラン環の右側にカルボキシル基、シアノ基、又は α 位にエトキシ基或いはプロピルチオ基が置換したカルボキシル基がアルキレン鎖を介して結合している。一方、本発明化合物はベンズイソキサゾール環の右側がエーテル又はチオエーテル結合で結合された酢酸又は2-アルキルプロピオン酸類であり、上記A、B及びCとは構造上の相違を有する。尚、上記化合物A、B及びC記載の化合物はインスリン抵抗性改善作用、血糖降下作用等を有する旨の報告がなされているが、これらの化合物がPPAR δ のリガンドとして有用である旨の具体的な記載はない。一方、上記化合物Dはインドール環の左側にベンゾフラン環がアルキレン鎖を介して結合しており、ベンズイソキサゾール環の左側にチアゾール環やオキサゾール環がアルキレン鎖を介し

て結合している本発明化合物とは構造上相違し、しかもWO 97/27190にはACAT (アシル補酵素A-コレステロールアシルトランスフェラーゼ) 阻害作用を有する旨の記載はあるが、具体的にPPAR δ のリガンドとして有用である旨の記載はない。

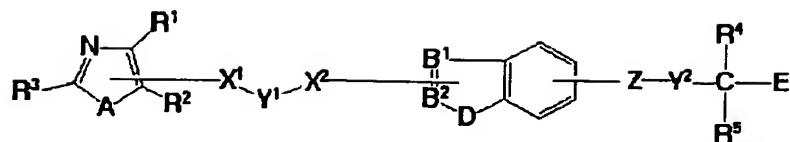
【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化作用を有する下記一般式（I）で表される化合物、又は下記一般式（I I）で表されるベンズイソキサゾール誘導体を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明は、次の一般式（I）、

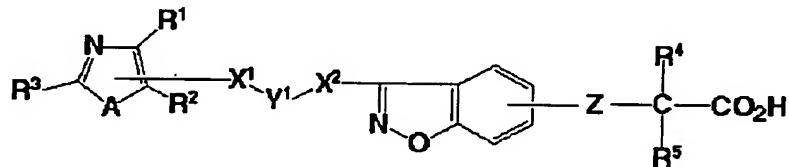
【化11】



(式中、AはO、S又はNR⁶を表し、ここで、R⁶は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、若しくは置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、又は結合手を表し、R¹、R²及びR³は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、環形成原子として1～3個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる5～8員環の複素環基、若しくは結合手を表し、又はR¹とR²が結合し、R¹及びR²が結合している炭素原子と一緒にになってベンゼン環を形成しても良く、X¹及びX²はO、S、C(=O)、NH、C(=O)、C(OH)若しくはNR⁷、又は結合手を表し、ここで、R⁷は水素原

子、炭素数1～8のアルキル基を表し、Y¹は置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、B¹はCW¹又はNを表し、ここで、W¹は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、又は結合手を表し、B²はCW²又はNを表し、ここで、W²は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、又は結合手を表し、DはO、S、NR⁸を表し、ここでR⁸は水素原子、炭素数1～8のアルキル基若しくは置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、又は結合手を表し、ZはO又はSを表し、Y²は炭素数1～4のアルキレン鎖又は結合手を表し、R⁴及びR⁵は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表し、そして、Eはカルボキシル基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、スルホン酸基、ホスホン酸基、シアノ基、テトラゾール基を表す。但し、R¹、R²、R³及びR⁸のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以外のものあり、この結合手とX¹とが結合し、そしてW¹、W²及びR⁸のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以外のものあり、この結合手とX²とが結合する。）で表される化合物又はその塩に関する。

【0009】また本発明は次の一般式(II)、
【化12】



(式中、AはO、S又はNR⁶を表し、ここで、R⁶は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、若しくは置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、又は結合手を表し、R¹、R²及びR³は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～8のアルケ

ニル基、炭素数2～8のアルケニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、環形成原子として1～3個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる5～8員環の複素環基、若しくは結合手を表し、又はR¹とR²が結合し、R¹及びR²が結合している炭素原子と一緒にになってベンゼン環を形成しても良く、X¹及びX²はO、S、C(=O)、NH、C(=O)、C(OH)若しくはNR⁷、又は結合手を表し、ここで、R⁷は水素原子、炭素数1～8のアルキル基を表し、Y¹は置換基を

有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、ZはO又はSを表し、R⁴及びR⁵は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表す。但し、R¹、R²、R³及びR⁶のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以外のものあり、この結合手とX¹とが結合する。)で表されるベンズイソキサゾール誘導体またはその塩に関する。更にまた本発明は上記一般式(I)で表される化合物若しくは上記一般式(II)で表されるベンズイソキサゾール誘導体、又はその塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖剤応答性受容体δの活性化剤に関する。

【0010】次に本発明を詳細に説明する。上記一般式(I)において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、W¹及びW²の炭素数1～8のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基が挙げられる。R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基としては、1～3個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、またはt-ブチル基が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、2-フルオロエチル基等が挙げられる。

【0011】R¹、R²及びR³の炭素数3～7のシクロアルキル基としてはシクロプロピル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等が挙げられる。R¹、R²及びR³の炭素数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル基としては、シクロヘキシルメチル基、シクロペンチルメチル基等が挙げられる。R¹、R²、R³及びR⁶の炭素数2～8のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基が挙げられる。R¹、R²、R³及びR⁶の炭素数2～8のアルキニル基としては、プロパルギル基が挙げられる。

【0012】R¹、R²、R³、R⁶、及びR⁸の置換基を有していても良いアリールアルキル基(アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4)としては、炭素数1～6のアルキル基(メチル基、エチル基、プロピル基等)、炭素数1～6のアルコキシ基(メトキシ基、エトキシ基)又はハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子)等の置換基を有していても良いアリール基(フェニル基、ナフチル基)が置換されたメチル基、エチル基が挙げられ、好ましくはベンジル基、ベンズヒドリル基、フェネチル基等が挙げられる。R¹、R²、R³及びR⁶の置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基としては、炭素数1～6のアルキル基(メチル基、エチル基、プロピル基)、ハロゲン原子で置換された炭素数1～6のアルキル基(トリフルオロメチル基)、炭素数1～6のアルコキシ基(メトキ

シ基、エトキシ基)、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、アシル基(アセチル基、ベンゾイル基)、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基(ジメチルアミノ基)、カルボキシル基、水酸基、フェニル基、ベンジル基、若しくはフェニルオキシ基等の置換基を有していても良いフェニル基又はナフチル基が挙げられ、好ましくはフェニル基、2-クロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-クロロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、又は2,4-ジクロロフェニル基等が挙げられる。

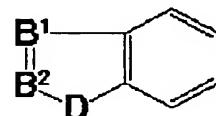
【0013】R¹、R²及びR³の環形成原子として1～3個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる5～8員環の複素環基としては、ピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、キノリル基等が挙げられ、これらの複素環基には、炭素数1～6のアルキル基(メチル基、エチル基)、炭素数1～6のアルコキシ基(メトキシ基、エトキシ基)、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子)、トリフルオロメチル基、又はトリフルオロエチル基等の置換基を有していても良い。

【0014】Y¹の置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖としては、炭素数1～6のアルキル基(メチル基、エチル基)等の置換基で置換されていても良いメチレン、エチレン、プロピレンが挙げられる。Y²の炭素数1～4のアルキレン鎖としては、メチレン、エチレンが挙げられる。Eの炭素数2～8のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基が挙げられる。Zの置換位置は4,5,6又は7位が挙げられ、好ましくは5,6位である。

【0015】また上記一般式(I)で表される化合物のうち、B¹がCW¹である化合物が好ましい。また上記一般式(I)で表される化合物のうち、B¹がCW¹で、Y²が結合手である化合物が好ましい。また上記一般式(I)で表される化合物のうち、B¹がCW¹で、Y²が結合手で、Eがカルボキシル基である化合物が好ましい。

【0016】また上記一般式(I)で表される化合物のうち、

【化13】



がベンズイソキサゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、又はインドール環で、Y²が結合手で、Eがカルボキシル基である化合物が好ましい。

【0017】また上記一般式(I)で表される化合物のうち、本発明の上記一般式(II)で表されるベンズイ

ソキサゾール誘導体が好ましい。上記一般式（I I）で表されるベンズイソキサゾール誘導体でR¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶及びR⁷の炭素数1～8のアルキル基；R¹, R², R³, R⁴, R⁵及びR⁶のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基；R¹, R²及びR³の炭素数3～7のシクロアルキル基；R¹, R²及びR³の炭素数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル基；R¹, R², R³及びR⁶の炭素数2～8のアルケニル基；R¹, R², R³及びR⁶の炭素数2～8のアルキニル基；R¹, R², R³及びR⁶の置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）；R¹, R², R³及びR⁶の置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基；R¹, R²及びR³の環形成原子として1～3個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる5～8員環の複素環基；Y¹の置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖は上記一般式（I）で表される化合物で説明したものと同様なものが挙げられる。

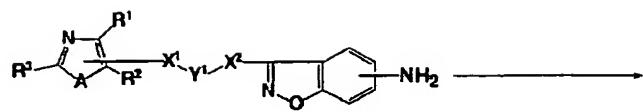
【0018】また上記一般式（I I）で表されるベンズイソキサゾール誘導体のうち、AがO又はSであるベンズイソキサゾール誘導体が好ましい。また上記一般式（I I）で表されるベンズイソキサゾール誘導体のうち、AがO又はSで、X¹及びX²が結合手であるベンズイソキサゾール誘導体が好ましい。また上記一般式（I I）で表されるベンズイソキサゾール誘導体のうち、AがO又はSで、X¹及びX²が結合手で、R¹, R²及びR³が水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～

8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、ピリジル基、チエニル基、フリル基又は結合手であるベンズイソキサゾール誘導体が好ましい。さらにまた上記一般式（I I）で表されるベンズイソキサゾール誘導体のうち、AがO又はSで、X¹及びX²が結合手で、R¹, R²及びR³が水素原子、炭素数1～8のアルキル基、若しくは置換基として炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基、カルボキシル基、水酸基、フェニル基、ベンジル基若しくはフェニルオキシ基から選ばれる原子又は基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、ピリジル基、チエニル基、フリル基若しくはアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、又は結合手であるベンズイソキサゾール誘導体が好ましい。

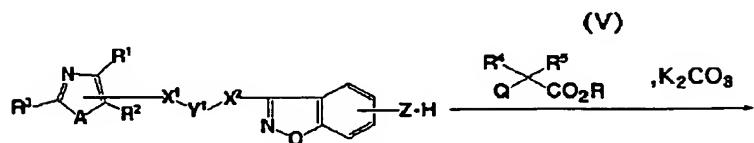
【0019】上記一般式（I）で表される化合物又は上記一般式（I I）で表されるベンズイソキサゾール誘導体は、薬理学的に許容される塩であってもよく、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩が挙げられる。

【0020】次に上記一般式（I）で表される化合物又は上記一般式（I I）で表されるベンズイソキサゾール誘導体の合成方法について述べる。上記一般式（I I）で表されるベンズイソキサゾール誘導体の合成スキームを以下に示す。

【化14】

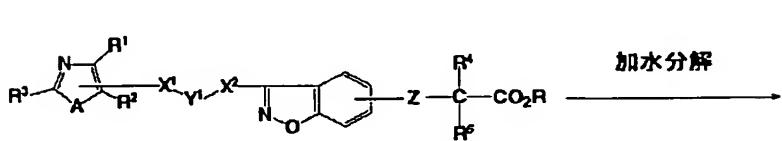


(III)



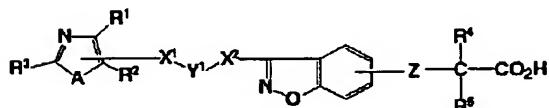
(IV)

(V)



(VI)

加水分解



(VII)

(反応式中、Rはメチル基、エチル基等の炭素数1～6のアルキル基を表し、Qは塩素原子、臭素原子等の脱離基を表し、そしてR¹、R²、R³、A、X¹、Y¹、X²、Z、R⁴及びR⁵は前記と同じ。)

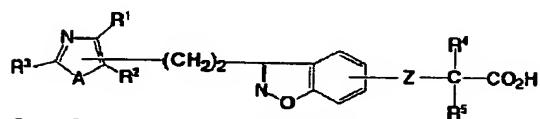
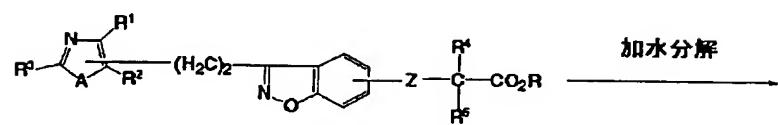
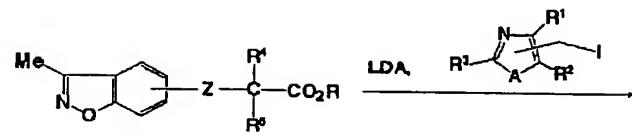
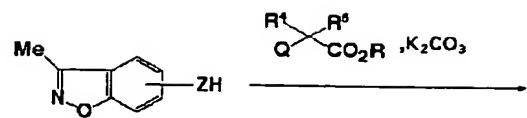
【0021】一般式(IV)で表されるヒドロキシ(又はメルカプト)ベンズイソキサゾール誘導体は、一般式(III)で表されるアミノベンズイソキサゾール誘導体を氷冷下、亜硝酸ナトリウム、鉛酸(硫酸)でジアゾ化した後、Zが酸素原子の場合は硫酸等で分解することにより、Zが硫黄原子の場合エチルキサントゲンサンカリウム等を作用させた後、加温することにより得られる。

一般式(VI)で表される本発明のベンズイソキサゾ

ル誘導体は、前記の一般式(IV)で表される化合物に炭酸カリウム等の塩基の存在下、一般式(V)で表される酢酸エステル誘導体を作用させることにより得られる。更に、一般式(VII)で表される本発明のベンズイソキサゾール誘導体は上記の一般式(VI)で表される本発明のベンズイソキサゾール誘導体を水酸化リチウム、水酸化カリウム等の存在下、加水分解反応に付すことで得ることができる。

【0022】また、本発明のベンズイソキサゾール誘導体は下記の反応スキームにより得ることもできる。

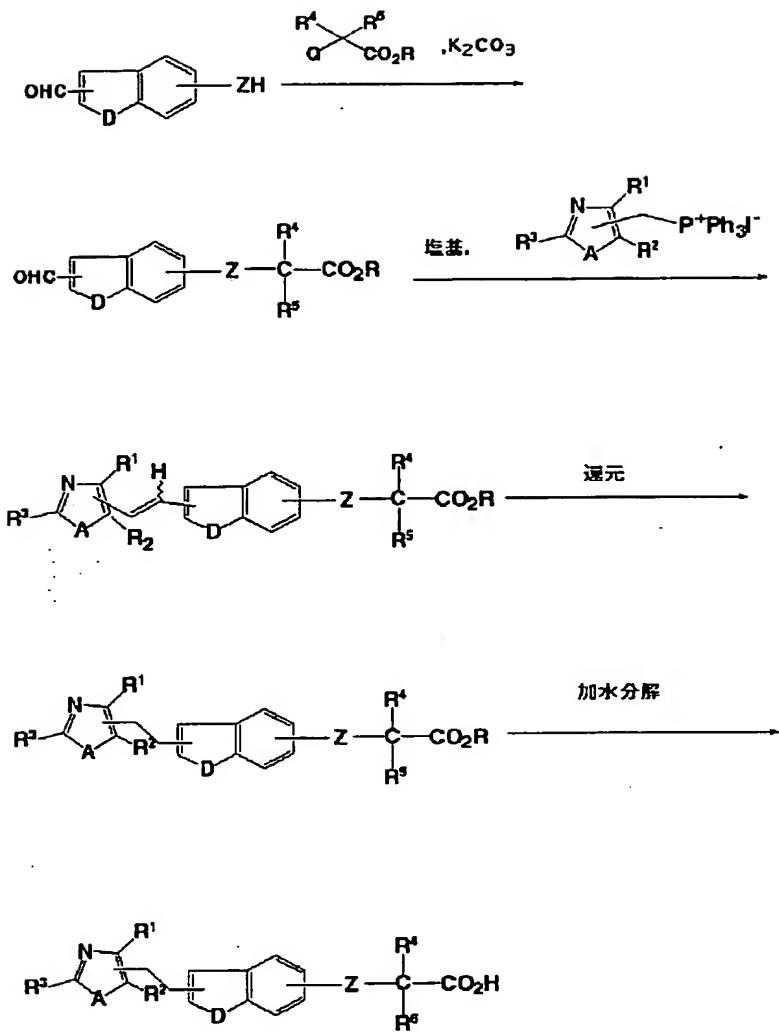
【化15】



(式中、A、R¹、R²、R³、Z、R⁴、R⁵Q及びRは前記と同じ。)

キームにより得ることもできる。
【化16】

【0023】さらにまた、本発明化合物は下記の反応ス



(反応式中、DはNH、O又はSを表し、そしてR、Q、R¹、R²、R³、A、Z、R⁴及びR⁵は前記と同じ。)

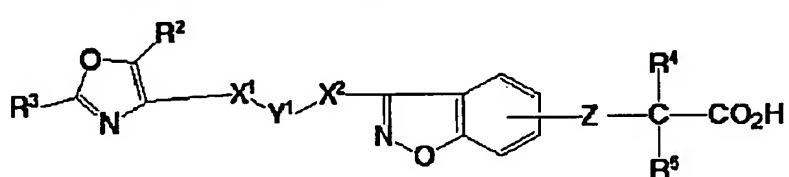
【0024】上記反応スキームにおける出発物質であるハイドロキシインドールカルボキサミド及びハイドロキシベンゾチオフェンカルボキサミドは例えばWO 96/35688、EP 505322記載の方法等を用いて得

ることができる。その他の上記一般式(I)で表される化合物も同様な方法により得ることができる。

【0025】斯くて得られた本発明化合物例を表1～22に示す。

(1-1) 次の一般式(a)、

【化17】



で表されるベンズイソキサゾール誘導体で、Y¹がエチレンで、X¹及びX²が結合手で、そしてR²、R³、R⁴、R⁵、Z及びYの置換位置が表1～4に記載のも

の。

【0026】

【表1】

R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	位置
ホル	フカル	H	H	O	6
ホル	フカル	ホル	ホル	O	6
ホル	フカル	ホル	ホル	O	6
ホル	フカル	ホル	ホル	O	6
ノボル	フカル	ホル	ホル	O	6
ノボル	(20)フカル	ホル	ホル	O	6
ブル	フカル	ホル	ホル	O	6
ペル	フカル	ホル	ホル	O	6
ギル	フカル	ホル	ホル	O	6
バル	フカル	ホル	ホル	O	6
オカル	フカル	ホル	ホル	O	6
イグボル	フカル	ホル	ホル	O	6
イグカル	フカル	ホル	ホル	O	7
CF ₃	フカル	ホル	ホル	O	7
CHOF	フカル	ホル	ホル	O	7

【0027】

【表2】

R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	位置
CHOF	フカル	ホル	H	S	7
CH ₂ CHF ₃	フカル	ノボル	H	S	7
シカル	フカル	ホル	ホル	O	7
シカボル	フカル	ホル	ホル	S	5
シカボルホル	フカル	ホル	ホル	O	7
ホル	フカル	ホル	ホル	O	6
ビカル	フカル	CHOF	ホル	O	6
(CH ₂) ₂ CH	フカル	ホル	ホル	O	7
プロボル	フカル	ホル	ホル	O	6
カル	フカル	ホル	ホル	O	7
(20)カル	フカル	ホル	ホル	O	7
(21)カル	フカル	ホル	ホル	O	7
(2E60)カル	フカル	ホル	ホル	O	7
(2E9)カル	フカル	ホル	ホル	O	7
(2カ)カル	フカル	ホル	ホル	O	6

【0028】

【表3】

R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	位置
刃	(2F)刃	刃	刃	O	6
刃	(2B)刃	刃	刃	O	6
刃	(2C)刃	刃	刃	O	6
刃	(2D)刃	刃	刃	O	7
刃	(24C)刃	刃	刃	S	7
刃	(24B)刃	刃	刃	S	7
刃	(234B)刃	刃	刃	O	6
アゼル	(20)アゼル	刃	刃	O	6
アゼル	(240)アゼル	刃	刃	O	6
アゼル	(24B)アゼル	刃	H	O	6
アゼル	(20)アゼル	H	CHOE	O	5
アゼル	(2)アゼル	刃	刃	O	6
アゼル	(2)アゼル	アゼル	刃	O	6
アゼル	(24B)アゼル	刃	刃	O	6
ベンゼル	(20)ベンゼル	刃	刃	O	7
ベンゼル	(20)ベンゼル	刃	刃	O	7

【0029】

【表4】

R^2	R^3	R^4	R^5	Z	位置
イソ	(20)エル	ホル	ホル	O	7
ホル	(230)エル	ホル	ホル	O	6
エル	(23F)エル	ホル	ホル	O	6
エル	(230)エル	ホル	ホル	O	6
ブル	(230)エル	ホル	ホル	O	6
ブル	(230)エル	ホル	ホル	S	5
イソペル	(230)エル	ホル	ホル	O	6
イソカル	(2E30)エル	ホル	ホル	S	6
カル	(23ホル)エル	ホル	ホル	O	6
イソペル	(2E3ホル)エル	ホル	ホル	S	7
ベンジル	(2-トキ)エル	カル	H	O	6
イソペル	(3ジホル)エル	ブペル	H	O	6
イソカル	(2-エリ)エル	ホル	ホル	O	6
$(CH_3)_2CH_2$	(20)エル	ホル	ホル	O	6
$(CH_3)_2C_2$	(20)エル	ホル	ホル	O	6
(20)ベンジル	(20)エル	ホル	ホル	O	6
(2F)ベンジル	(2F)エル	ホル	ホル	O	6
ベンジル	(2F)エル	ホル	ホル	O	6
フェル	(2B)エル	ホル	ホル	O	6
ベンジル	(2B)エル	ホル	ホル	O	6
ベンジル	(24F)エル	ホル	ホル	O	6

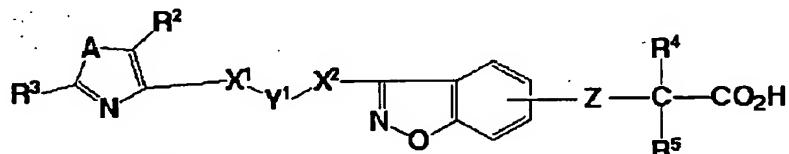
【0030】 (1-2) 上記一般式 (a) で表されるイソキサゾール誘導体で、Y¹がエチレンで、そしてR², R³, R⁴, R⁵, X¹, X², Z及びZの置換位置が表5記載のもの。

【表5】

R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	位置	X ¹	X ²
ホル	2ピリル	H	ホル	O	7	結合手	結合手
ホル	2D3ピリル	ホル	ホル	O	7	結合手	結合手
ホル	2D3ピリル	ホル	プロピル	O	7	OO	結合手
ホル	(6D3ピリル	ホル	プロピル	S	6	OO	結合手
プロ	(6D3ピリル	H	プロピル	S	6	NHO	結合手
ホル	3ピリル	ホル	ホル	O	6	結合手	O
イソペル	4ピリル	ホル	ホル	O	6	結合手	O
ホル	2ピリル	ホル	ホル	S	5	結合手	結合手
ホル	(6D2ピリル	ホル	ホル	O	5	結合手	S
ホル	2メル	ホル	ホル	O	7	結合手	NH
ホル	3メル	ホル	ホル	O	6	結合手	O
ホル	3メル	ホル	ホル	S	6	結合手	結合手
イソペル	2メル	ホル	ホル	O	6	結合手	結合手
イソペル	3メル	ホル	ホル	S	6	NH	結合手
イソホル	2メル	ホル	ホル	O	6	結合手	結合手
(CH ₂ CH ₂) ₃ メル	3メル	ホル	ホル	S	5	結合手	結合手
プロ	2メル	ホル	ホル	O	7	結合手	結合手
ベンホル	1メル	ホル	ホル	O	6	結合手	結合手
ホル	2D3メル	ホル	ホル	O	6	結合手	結合手
イソペル	シメル	ホル	ホル	O	6	結合手	結合手
ホル	2ベンジメル	ホル	ホル	O	6	結合手	結合手
イソペル	ベンジメル	ホル	ホル	O	6	結合手	結合手
プロ	(23D4ピリル	ホル	ホル	O	6	結合手	結合手
プロ	(23E4ピリル	ホル	ホル	O	6	結合手	結合手
イソペル	(23B)4ピリル	ホル	ホル	O	6	結合手	結合手

【0031】(2-1) 次の一般式 (b)、

【化18】



で表されるベンズイソキサゾール誘導体において、Zの置換位置が6位で、そしてR²、R³、X¹、X²、Y¹、R⁴、R⁵及びZが表6に記載のもの。

【0032】
【表6】

R^2	R^3	R^4	R^5	A	Z	X^1	Y^1	X^2
アル	アル	アル	アル	NMe	C	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
プロピル	(20)アル	アル	アル	NH	C	結合手	$(CH_2)_2$	O
プロピル	(20)アル	アル	アル	NH	C	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
プロピル	(23F)アル	アル	アル	NH	C	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
カル	(20)アル	アル	アル	S	C	NHO	$(CH_2)_2$	結合手
イソプロピル	(20)アル	アル	アル	NH	C	CONH	$(CH_2)_2$	結合手
イソカル	(23F)アル	アル	アル	NMe	C	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
CF ₃	(24F)アル	アル	アル	NMe	C	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
$(CH_2)CF_3$	アル	アル	アル	S	C	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
シメチル	アル	アル	アル	NMe	C	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
シメチル	(20)アル	アル	アル	S	S	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
アル	(23F)アル	アル	アル	NMe	C	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
ビカル	(23O)アル	アル	アル	S	C	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
$(CH_2)CHCH_3$	(23O)アル	アル	アル	NH	S	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
プロピル	(24F)アル	アル	アル	NH	C	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
アル	アル	アル	アル	NH	C	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
ベンジル	アル	アル	アル	NBu	C	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
(20)ベンジル	(20)アル	アル	アル	O	C	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
(2F)ベンジル	(20)アル	アル	アル	O	S	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
(4CF)ベンジル	(20)アル	アル	アル	O	C	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
(2S)ベンジル	(20)アル	アル	アル	O	C	結合手	$(CH_2)_2$	結合手

(表中、B nはベンジル基を意味する。)

【0033】(2-2) 上記一般式 (b) で表されるベンズイソキサゾール誘導体において、ZがOで、その置

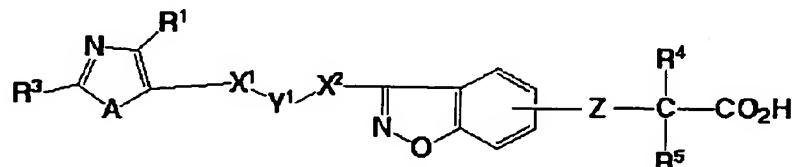
換位置が7位で、そして R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 R^4 及び R^5 が表7に記載のもの。

【表7】

R^2	R^3	R^4	R^5	A	X^1	Y^1	X^2
アル	アル	H	H	S	結合手	$(CH_2)_2$	O
アル	アル	アル	アル	NH	結合手	$(CH_2)_3$	O
アル	アル	アル	アル	S	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
ベンジル	(24F)アル	アル	アル	S	結合手	CH_2	O
ベニル	アル	アル	アル	S	結合手	$(CH_2)_2$	CO_2
ペカル	アル	アル	アル	NMe	O	$(CH_2)_2$	O
CH_2O_2	(23F)アル	アル	アル	NF	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
CH_2OHF	(23F)アル	アル	アル	S	結合手	$(CH_2)_2$	結合手

【0034】(3-1) 次の一般式 (e)、

【化19】



で表されるベンズイソキサゾール誘導体で、 R^4 及び R^5 がメチル基で、そしてA、 R^1 、 R^3 、 X^1 、 Y^1 、 X^2 、

Z及びZの置換位置が表8に記載のもの。

【表8】

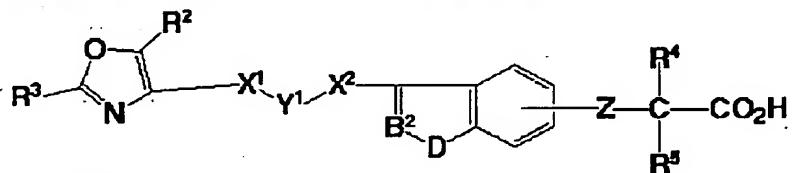
【0035】

A	R ¹	R ³	Z	位置	X ¹	Y ¹	X ²
NH	カル	カル	O	6	結合手	(CH ₂) ₃	O
O	カル	カル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
NMe	カル	カル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
NH	プロピル	(20)カル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
NH	プロピル	(23D)カル	O	6	結合手	(CH ₂) ₃	結合手
S	ペンカル	(24E)カル	O	6	結合手	CH ₂	O
S	ペル	カル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	O=O
NMe	プロピル	カル	O	6	O	(CH ₂) ₂	O
NMe	イソカル	(23E)カル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
NMe	CF ₃	(24E)カル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
NE	CH ₂ CF ₃	(23E)カル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
S	CH ₂ CH ₂	(24E)カル	S	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
S	(CH ₂) ₂ CF ₃	カル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
NMe	ジカル	カル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
S	ジプロピル	(20)カル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
NMe	カル	(23E)カル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
S	ビカル	(23D)カル	S	7	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
NH	(CH ₂) ₂ CH ₂	(23D)カル	O	7	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
NH	プロピオカル	(24E)カル	S	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手

【0036】 (3-2) 上記一般式 (c) で表されるべ
X²、R⁴及びR⁵が表9に記載のもの。
ンズイソキサゾール誘導体において、Y¹がエチレン
で、Zの置換位置が7位で、そしてR¹、R³、X¹、

【表9】

【0037】 (4-1) 一般式 (2)、
R¹、R³、R⁴、R⁵、A、Z、X¹、X²



で表される化合物で、X²が結合手で、そしてR²、
R³、R⁴、R⁵、B²、D、Z、Zの位置、X¹及びY¹が
表10に記載のもの。

【0038】

【表10】

R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	B ²	D	Z	位置	X ¹	Y ¹
カル	カル	H	H	CH	O	O	6	結合手	(CH ₂) ₂
カル	カル	カル	カル	CH	O	S	6	CO	(CH ₂) ₂
カル	カル	カル	カル	CH	O	O	7	CO	(CH ₂) ₂
カル	(23Q)カル	カル	カル	CH	NH	O	6	結合手	(CH ₂) ₂
アゼル	(23Q)カル	カル	カル	CH	S	O	6	結合手	(CH ₂) ₂
アゼル	(23Q)カル	カル	カル	CH	NMe	O	6	結合手	(CH ₂) ₂
カル	(24F)カル	カル	カル	CH	NBu	O	6	結合手	(CH ₂) ₂
ペンカル	(23F)カル	カル	カル	CH	NEt	S	6	結合手	(CH ₂) ₂
カル	(20)カル	カル	カル	CH	NH	O	7	結合手	(CH ₂) ₂
カル	(2M)カル	カル	カル	N	S	S	7	結合手	(CH ₂) ₃
カル	(2NM)カル	H	H	N	S	O	7	結合手	(CH ₂) ₂
カル	(2NM)カル	カル	カル	N	O	S	6	結合手	(CH ₂) ₂
カル	(2B)カル	カル	カル	N	O	O	7	結合手	(CH ₂) ₂
カル	(3Q)カル	カル	カル	CH	NH	S	6	結合手	(CH ₂) ₂
アゼル	(2Q)カル	カル	カル	N	O	O	7	結合手	(CH ₂) ₂
ペンカル	(23Q)カル	カル	カル	N	O	O	6	結合手	(CH ₂) ₂
イグゼル	(23F)カル	カル	カル	N	O	O	6	結合手	(CH ₂) ₂
イグカル	(24F)カル	カル	カル	CH	S	O	7	結合手	(CH ₂) ₂
カル	(20)カル	カル	カル	CH	O	S	7	結合手	(CH ₂) ₂
カル	(24F)カル	カル	カル	CH	O	O	7	NHO	(CH ₂) ₂
カル	(20)カル	カル	カル	N	O	O	6	結合手	(CH ₂) ₂

(表中、B_nはペンシル基を表す。) してR²、R³、R⁴、B²、D、Z、Zの置換位置、X¹及びX²が表11に記載のもの。

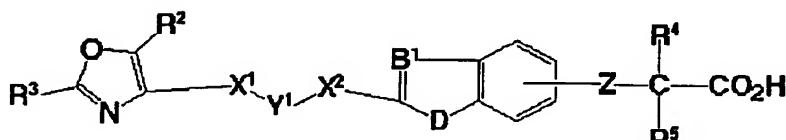
【0039】 (4-2) 上記一般式 (d) で表される化合物において、R⁵がメチル基で、Y¹がエチレンで、そ

【表11】

R ²	R ³	R ⁴	B ²	D	Z	位置	X ¹	X ²
カル	(3Q)カル	カル	CH	CH	O	7	NHO	S
イグゼル	(34Q)カル	カル	N	S	O	6	結合手	S
イグカル	(2-カル)カル	カル	CH	O	O	5	結合手	O
カル	(2M)カル	カル	CH	NH	O	6	結合手	O
カル	(24Q)カル	カル	CH	S	S	5	結合手	O

【0040】 (5-1) 次の一般式 (e)、

【化21】



で表される化合物で、ZがOで、Y¹がエチレンで、そして、そしてR²、R³、R⁴、R⁵、B¹、D、Zの位置、X¹及X²が表12に記載のもの。

【0041】

【表12】

R^2	R^3	R^4	R^5	B^1	D	位置	X^1	X^2
カル	カル	H	H	CH	O	6	結合手	結合手
カル	カル	カル	カル	CH	O	7	CO	結合手
カル	(230)カル	カル	カル	CH	NH	6	結合手	結合手
アゼル	(230)カル	カル	カル	CH	S	6	結合手	結合手
アゼル	(230)カル	カル	カル	CH	NMe	6	結合手	結合手
アカル	(230)カル	カル	カル	CH	NBn	6	結合手	結合手
カル	(20)カル	カル	カル	CH	NH	7	結合手	結合手
カル	(30)カル	カル	カル	CH	NH	7	NHO	S
イグゼル	(340)カル	カル	カル	N	S	6	結合手	S
イグカル	(240)カル	カル	カル	CH	O	5	結合手	O
カル	(2NM ₂)カル	H	H	N	S	7	結合手	結合手
カル	(2B)カル	カル	カル	N	O	7	結合手	結合手
カル	(20)カル	カル	カル	N	O	7	結合手	結合手
ペンカル	(340)カル	カル	カル	N	O	6	結合手	結合手
イグゼル	(24B)カル	カル	カル	N	O	6	結合手	結合手
イグカル	(24B)カル	カル	カル	CH	S	7	結合手	結合手
カル	(2M)カル	カル	カル	CH	NH	6	結合手	O
カル	(24B)カル	カル	カル	CH	O	7	NHO	結合手
ペンカル	(20)カル	カル	カル	N	O	6	結合手	結合手

【0042】(5-2) 上記一般式(e)で表される化合物において、 R^4 及び R^5 がメチル基で、ZがSで、そしてそして R^2 、 R^3 、 B^1 、D、Zの置換位置、 X^1 、 Y^1 及び X^2 が表13に記載のもの。

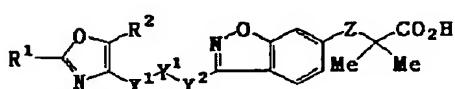
【表13】

R^2	R^3	B^1	D	位置	X^1	Y^1	X^2
カル	カル	CH	O	6	CO	(CH) ₂	結合手
ペンカル	(24B)カル	CH	Nカル	6	結合手	(CH) ₂	結合手
カル	(2M)カル	N	S	7	結合手	(CH) ₃	結合手
カル	(2B)カル	N	O	6	結合手	(CH) ₂	結合手
カル	(30)カル	CH	NH	6	結合手	(CH) ₂	結合手
カル	(30)カル	CH	O	7	結合手	(CH) ₂	結合手
カル	(340)カル	CH	S	5	結合手	(CH) ₂	O

【0043】(6) 次の一般式で表されるスイツキサンル誘導体で、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 及びZが表14～22に記載のもの。

【0044】

【表14】



R	R'	X	Y	Z
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	結晶手	0.104	結晶手 0
(4-Cl)フェニル	プロピル	結晶手	0.104	結晶手 0
(2-Cl)フェニル	ヘキシル	結晶手	0.104	結晶手 0
(2-Cl)フェニル	ベンジル	結晶手	0.104	結晶手 0
(2-Me)フェニル	プロピル	結晶手	0.104	結晶手 0
(2-Cl)フェニル	エチル	結晶手	0.104	結晶手 0
(2-Na)フェニル	プロピル	結晶手	0.104	結晶手 0
(2-Cl)フェニル	シクロプロピル	結晶手	0.104	結晶手 0
シクロヘキシル	プロピル	結晶手	0.104	結晶手 0
(2-Cl)フェニル	イソブチル	結晶手	0.104	結晶手 0
(2-Cl)フェニル	t-ブチル	結晶手	0.104	結晶手 0
(2-F)フェニル	イソプロピル	結晶手	0.104	結晶手 0
(4- <i>t</i> -ブチリ)フェニル	イソプロピル	結晶手	0.104	結晶手 0
2-ナフチル	イソプロピル	結晶手	0.104	結晶手 0
(2-OMe)フェニル	イソプロピル	結晶手	0.104	結晶手 0
(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	結晶手	0.104	結晶手 0
(2,6-Cl)フェニル	イソプロピル	結晶手	0.104	結晶手 0
(2-Br)フェニル	イソプロピル	結晶手	0.104	結晶手 0
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	結晶手	0.104	結晶手 0
(4-ブチリ)フェニル	イソプロピル	結晶手	0.104	結晶手 0

【0045】

【表15】

R	R'	X	Y	X'	Z
(2-OH,4-Me)フェニル	イソプロピル	継手	OH,Me	継手	0
(2,4-Me)フェニル	イソプロピル	継手	Me,OH	継手	0
(2-OH,3,4-Me)フェニル	イソプロピル	継手	OH,Me ₂	継手	0
(2-OH,4-Cl)フェニル	イソプロピル	継手	OH,Cl	継手	0
(2-Cl,4-Me)フェニル	イソプロピル	継手	Cl,OH	継手	0
(2-Cl,4-CH ₃)フェニル	イソプロピル	継手	Cl,Me	継手	0
1-ナフチル	イソプロピル	継手	Me,Ar	継手	0
2-キノリル	イソプロピル	継手	Ar,Me	継手	0
8-キノリル	イソプロピル	継手	Ar,OH	継手	0
3-キノリル	イソプロピル	継手	Ar,OH ₂	継手	0
2-ビリミジル	イソプロピル	継手	Ar,OH ₃	継手	0
2-チエニル	イソプロピル	継手	Ar,Ar	継手	0
2-1ミダゾリル	イソプロピル	継手	Ar,Ar ₂	継手	0
2-インドリル	イソプロピル	継手	Ar,Ar ₃	継手	0
2-ベンゾチエニル	イソプロピル	継手	Ar,Ar ₄	継手	0
2-ベンズイミダゾリル	イソプロピル	継手	Ar,Ar ₅	継手	0
(2-OH,4-Me)フェニル	プロピル	継手	OH,Me	継手	0
(2,4-Me)フェニル	プロピル	継手	Me,OH	継手	0
(2-OH)フェニル	プロピル	継手	OH,Ar	継手	0
(2-OH,3,4-Me)フェニル	プロピル	継手	OH,Me ₂	継手	0
(2-OH,4-Cl)フェニル	プロピル	継手	OH,Cl	継手	0
(2-Cl,4-Me)フェニル	プロピル	継手	Cl,OH	継手	0
(2-Cl,4-CH ₃)フェニル	プロピル	継手	Cl,Me	継手	0

【0046】

【表16】

R	R'	X	Y	Z
1-ナフチル	プロピル	継手	OH ₂	継手
2-ナフチル	プロピル	継手	OH ₂	継手
2-キノリル	プロピル	継手	OH ₂	継手
8-キノリル	プロピル	継手	OH ₂	継手
3-キノリル	プロピル	継手	OH ₂	継手
2-ビリミジル	プロピル	継手	OH ₂	継手
2-チエニル	プロピル	継手	OH ₂	継手
2-フラン	プロピル	継手	OH ₂	継手
2-イミダゾリル	プロピル	継手	OH ₂	継手
2-イントリル	プロピル	継手	OH ₂	継手
2-ベン/チエニル	プロピル	継手	OH ₂	継手
2-ベンズイミダゾリル	プロピル	継手	OH ₂	継手
(2-CH ₃ 4M)フェニル	エチル	継手	OH ₂	継手
(2,4M)フェニル	エチル	継手	OH ₂	継手
(2-CH ₃)フェニル	エチル	継手	OH ₂	継手
(2-CH ₃ ,4M)フェニル	エチル	継手	OH ₂	継手
(2-CH ₃ ,4F ₃)フェニル	エチル	継手	OH ₂	継手
(2-Cl,4M)フェニル	エチル	継手	OH ₂	継手
(2-Cl,4Q ₃)フェニル	エチル	継手	OH ₂	継手
1-ナフチル	エチル	継手	OH ₂	継手
2-ナフチル	エチル	継手	OH ₂	継手
2-キノリル	エチル	継手	OH ₂	継手
8-キノリル	エチル	継手	OH ₂	継手

【0047】

【表17】

R	R'	X	Y	X'	Z
3-キノリル	エチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
2-ヒドリミシル	エチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
2-チエニル	エチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
2-フラン	エチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
2-イミダゾリル	エチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
2-インドリル	エチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
2-シズミダゾリル	エチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
(2-CH ₃ 4H)フェニル	ブチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
(2,4H)フェニル	ブチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
(2-OH)フェニル	ブチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
(2-OH,3,4H)フェニル	ブチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
(2-OH,4H)フェニル	ブチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
(2-Cl,4H)フェニル	ブチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
(2-Cl,4H)フェニル	ブチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
1-ナフチル	ブチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
2-ナフチル	ブチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
2-キノリル	ブチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
8-キノリル	ブチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
3-キノリル	ブチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
2-ヒドリミシル	ブチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
2-チエニル	ブチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
2-フラン	ブチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0
2-イミダゾリル	ブチル	継手	CH ₂ CH ₃	継手	0

【0048】

【表18】

R	R'	X	Y	X'	Z
2-イソトリル	ブチル	継手	OH	継手	O
2-エノチエニル	ブチル	継手	OH	継手	O
2-ベンズミダゾリル	ブチル	継手	OH	継手	O
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	継手	OH	継手	S
(4-Cl)フェニル	プロピル	継手	OH	継手	S
(2-Cl)フェニル	ヘキシル	継手	OH	継手	S
(2-Cl)フェニル	ベンジル	継手	OH	継手	S
(2-Me)フェニル	プロピル	継手	OH	継手	S
(2,3-Cl)フェニル	エチル	継手	OH	継手	S
(2-Cl)フェニル	エチル	継手	OH	継手	S
(2-Nd)フェニル	プロピル	継手	OH	継手	S
(2-Cl)フェニル	シクロオクチル	継手	OH	継手	S
シクロヘキシル	プロピル	継手	OH	継手	S
(2-Cl)フェニル	イソブチル	継手	OH	継手	S
(2-Cl)フェニル	t-ブチル	継手	OH	継手	S
(2-F)フェニル	イソプロピル	継手	OH	継手	S
(t-ブチル)フェニル	イソプロピル	継手	OH	継手	S
2-ナフチル	イソプロピル	継手	OH	継手	S
(2-OMe)フェニル	イソプロピル	継手	OH	継手	S
(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	継手	OH	継手	S
(2,6-Cl)フェニル	イソプロピル	継手	OH	継手	S
(2-OF ₃)フェニル	イソプロピル	継手	OH	継手	S
(2-OH)フェニル	イソプロピル	継手	OH	継手	S

【0049】

【表19】

R	R	X	Y	X	Z
(4-ブチル)フェニル	イソオキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
(2-0-4M)フェニル	イソオキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
(24M)フェニル	イソオキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
(2-0-34M)フェニル	イソオキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
(2-0-403)フェニル	イソオキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
(2-0-40M)フェニル	イソオキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
(2-0-401)フェニル	イソオキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
1-ナフチル	イソオキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
2-メチル	イソオキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
3-メチル	イソオキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
2-ピドイル	イソオキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
2-ヨニル	イソオキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
2-ヲコル	イソオキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
2-メタリル	イソオキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
2-イドリル	イソオキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
2-ベンチエニル	イソオキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
2-ペニシタリル	イソオキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
(2-0-4M)フェニル	オキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
(24M)フェニル	オキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
(2-0)フェニル	オキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
(2-0-34M)フェニル	オキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S
(2-0-403)フェニル	オキシレ	結合手	O-20-2	結合手	S

【0050】

【表20】

R	R'	X	Y	Z	
(2-Cl,4-OMe)フェニル	プロピレ	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
(2-Cl,4-OMe)フェニル	プロピレ	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
1-ナフチル	プロピレ	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
2-ナフチル	プロピレ	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
2-キノリル	プロピレ	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
8-キノリル	プロピレ	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
3-キノリル	プロピレ	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
2-ヒドロキシル	プロピレ	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
2-チエニル	プロピレ	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
2-ブラニル	プロピレ	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
2-イミダゾリル	プロピレ	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
2-インドリル	プロピレ	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
2-シノノチエニル	プロピレ	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
2-シズミミダゾリル	プロピレ	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
(2-CH ₃ ,4-OMe)フェニル	エチル	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
(2,4-OMe)フェニル	エチル	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
(2-CH ₃)フェニル	エチル	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
(2-CH ₃ ,3,4-OMe)フェニル	エチル	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
(2-CH ₃ ,4-OMe)フェニル	エチル	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
(2-Cl,4-OMe)フェニル	エチル	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
1-ナフチル	エチル	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S
2-ナフチル	エチル	結晶手	CH ₃ O	結晶手	S

【0051】

【表21】

R	R'	X	Y	X'	Z
2-キノリル	エチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
8-キノリル	エチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
3-キノリル	エチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
2-ビリミシル	エチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
2-ナエニル	エチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
2-フラン	エチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
2-イミダゾリル	エチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
2-イントリル	エチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
2-シゾチエニル	エチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
2-ベンズイミダゾリル	エチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
(2-OH,4-Me)フェニル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
(2,4-Me)フェニル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
(2-OH)フェニル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
(2-OH,3,4-Me)フェニル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
(2-OH,4-F)フェニル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
(2-Cl,4-Me)フェニル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
(2-Cl,4-F)フェニル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
1-ナフチル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
2-ナフチル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
2-キノリル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
8-キノリル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
3-キノリル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
2-ビリミシル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S

【0052】

【表22】

R	R'	X	Y	X'	Z
2-ナエニル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
2-フラン	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
2-イミダゾリル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
2-イントリル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
2-シゾチエニル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S
2-ベンズイミダゾリル	ブチル	締手	CH ₂ OH	締手	S

【0053】次に本発明の薬理効果について述べる。本発明化合物のPPAR δ 活性化作用は、CV-1細胞に受容体プラスミド(GAL4-hPPAR δ LB D)、ルシフェラーゼ発現プラスミド(UAS \times 4-T K-LUC)及び β -ガラクトシダーゼ(β -GAL)発現プラスミドをDMRIE-Cにより遺伝子導入後、本発明化合物又は比較化合物であるL-165041の存在下、40時間培養後、可溶化細胞をルシフェラーゼ活性及び β -GAL活性を測定することにより求めた。尚、ルシフェラーゼ活性は β -GAL活性で補正し、L

-165041で処理した細胞のルシフェラーゼ活性を100%として、相対的なリガンド活性を算出した。(後記の実施例10)

【0054】表23から明らかのように本発明化合物(実施例1~7)はL-165041に比べ、同等又はそれ以上のPPAR δ 活性化作用を示した。また、表24から同じく実施例9-1~実施例9-22記載の本発明化合物もL-165041に比べ、同等又はそれ以上のPPAR δ 活性化作用を示した。従って、本発明の一般式(I)で表される化合物は、優れたPPAR δ 活性

化作用を有することから、血糖降下剤、脂質低下剤、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、循環器系疾患、過食症、虚血性疾患、肺ガン、乳がん、結腸ガン、大腸ガン、卵巣ガン等の悪性腫瘍、アルツハイマー病、炎症性疾患、骨粗鬆症 (Mano H. et. A 1., (2000) J. Biol. Chem., 275: 8126-8132)、バセドウ病眼症、副腎白質ジストロフィー等の予防、あるいは治療剤として期待される。

【0055】本発明化合物は、ヒトに対して一般的な経口投与又は非経口投与のような適当な投与方法によって投与することができる。製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。これらの調製には、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。ここで、賦形剤としては、乳糖、D-マンニートール、結晶セルロース、ブドウ糖などが、崩壊剤としては、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム (CMC-Ca) などが、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 、ゼラチン、ポリビニルピロリドン (PVP) などが挙げられる。

【0056】投与量は通常成人においては、注射剤で有効成分である本発明化合物を1日約0.1mg～100mg、経口投与で1日1mg～2000mgであるが、年齢、症状等により増減することができる。次に、実施例を挙げ本発明を更に詳細に説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

【0057】

【実施例】実施例1

2-[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

6-アセトアミド-3-メチル-1,2-ベンズイソキサゾール (1.50g, 7.89mmol) を乾燥THF (25mL) に溶解させた後、窒素雰囲気下、-78°Cにて2MのLDA (9.0mL, 18.0mmol) を10分間かけて滴下し、さらに同条件で10分間攪拌した。続いて常法に従い合成した4-ヨードメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾールのTHF溶液

(1.90g, 7.89mmol/4.0mL) を5分間で滴下し、更に同条件で30分間攪拌した。反応終了を確認した後、室温に戻し飽和の塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を分取後、水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾取

した。酢酸エチルを減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-クロロホルム/メタノール=100/1) にて精製し上記の標題化合物を白色結晶 (910mg) として得た。(收率32%)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.14 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.02 (t, 2H, J=8Hz), 3.32 (t, 2H, J=8Hz), 7.13 (dd, 1H, J=1, 9Hz), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.83 (br-s, 1H), 7.9-8.0 (m, 2H), 8.08 (d, 1H, J=1Hz)

【0058】 (2) 6-アミノ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

上記方法で得られた6-アセトアミド-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール (700mg, 1.9mmol) を1N塩酸 (9mL) に懸濁させた後、反応温度を100°Cに上げ6時間加熱還流した。反応終了を確認した後、室温に戻し飽和の炭酸ナトリウム水溶液を加え中和した。酢酸エチルを加え有機層を分取した後、飽和の食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。溶媒を減圧留去することで残渣に標題化合物を白色結晶 (530mg) として得た。(收率86%)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.15 (s, 3H), 3.00 (t, 2H, J=8Hz), 3.27 (t, 2H, J=8Hz), 4.01 (br-s, 2H), 6.54 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.70 (d, 1H, J=2Hz), 7.2-7.5 (m, 4H), 8.0-8.2 (m, 2H).

【0059】 (3) 6-ハイドロキシ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

上記方法で得られた6-アミノ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール (2.14g, 6.72mmol) を25%硫酸 (40mL) に懸濁させた後、氷冷中で亜硝酸ナトリウム水溶液 (487mg/2.5mL) を10分間で滴下した。同条件下で45分間攪拌した後、加熱還流中の75%硫酸水溶液 (30mL) に約30分間かけて滴下した。滴下終了後、同条件下で20時間還流した。反応終了を確認した後、室温に戻し氷冷水にあけた。ジエチルエーテル (100mL×2) にて抽出した後、エーテル溶液に1Nの水酸化ナトリウム溶液 (200mL×3) を加え逆抽出した。続いて水酸化ナトリウム溶液を氷冷下にて3N塩酸を加え酸性とし酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を飽和の食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した。溶媒を減圧留去することで粗体の標題化合物を褐色固体 (1.1g) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.23 (s, 3H), 3.02 (t, 2H, J=8Hz), 3.26 (t, 2H, J=8Hz), 6.71 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.90 (d, 1H, J=2Hz), 7.26 (d, 1H, J=9Hz), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.59 (br-s, 1H), 7.9-8.0 (m, 2H).

【0060】 (4) 2-[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオニ酸エチル

6-ハイドロキシ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール (200mg, 0.60mmol)、2-プロモ-2-メチルプロピオニ酸エチル (156mg, 0.80mmol)、炭酸カリウム (111mg, 0.80mmol) をメチルエチルケトン (10mL) に懸濁させた後、反応温度を80℃に上げ加熱還流した。12時間後、更に2-プロモ-2-メチルプロピオニ酸エチル (156mg, 0.80mmol)、炭酸カリウム (111mg, 0.80mmol) を加え20時間加熱還流した。反応終了を確認した後、室温に戻し、不溶物を濾過、更にメチルエチルケトンにて洗浄し溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し上記の標題化合物を無色油状物 (230mg) として得た。(收率89%)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.23 (t, 3H, J=7Hz), 1.64 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 3.02 (t, 2H, J=7Hz), 3.31 (t, 2H, J=7Hz), 4.24 (q, 2H, J=7Hz), 6.80 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.88 (d, 1H, J=2Hz), 7.38 (d, 1H, J=9Hz), 7.4-7.5 (3H, m), 7.9-8.0 (m, 2H).

【0061】 (5) 2-[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオニ酸

上記方法で得られた2-[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオニ酸エチル (220mg, 0.51mmol) をメタノール/THF/水 (3mL/1mL/1mL) の混合溶媒に溶解させた後、水酸化リチウム1水和物 (100mg) を加えた。室温にて20時間攪拌し原料の消失を確認した。反応溶液を冰冷した後、希塩酸を加えた。(pH 4程度) 析出した結晶を分取した後、水 (40mL) で洗浄し2晩風乾し、更に減圧乾燥することで上記の標題化合物を白色結晶 (170mg) として

得た。(收率83%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.77 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.96 (t, 2H, J=7Hz), 3.25 (t, 2H, J=7Hz), 6.86 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.96 (d, 1H, J=2Hz), 7.45-7.5 (m, 3H), 7.71 (d, 1H, J=9Hz), 7.85-7.95 (m, 2H), 13.2 (br-s, 1H).

【0062】 実施例2

2-[3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオニ酸

実施例1と同様の手法で以下の中間体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

收率15%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H, J=7Hz), 2.21 (s, 3H), 2.51 (q, 2H, J=7Hz), 3.03 (t, 2H, J=7Hz), 3.34 (t, 2H, J=7Hz), 7.09 (d, 1H, J=1, 9Hz), 7.41 (br-s, 1H), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.07 (d, 1H, J=1Hz).

【0063】 (2) 6-アミノ-3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

收率96%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.01 (t, 3H, J=7Hz), 2.51 (q, 2H, J=7Hz), 3.03 (t, 2H, J=7Hz), 3.27 (t, 2H, J=7Hz), 4.02 (br-s, 2H), 6.54 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.69 (1H, d, J=2Hz), 7.26 (d, 1H, J=9Hz), 7.4-7.5 (3H, m), 7.95-8.00 (m, 2H)

【0064】 (3) 6-ハイドロキシ-3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

收率53%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H, J=7Hz), 2.55 (q, 2H, J=7Hz), 3.03 (t, 2H, J=7Hz), 3.29 (t, 2H, J=7Hz), 5.95-6.05 (br-s, 1H), 6.72 (dd, 2H, J=2, 9Hz), 6.91 (d, 1H, J=2Hz), 7.31 (dd, 1H, J=9Hz), 7.4-7.5 (m, 3

H), 7. 95-8. 0 (m, 2H).

【0065】 (4) 2-[[3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

収率88%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1. 07 (t, 3H, J=7Hz), 1. 23 (t, 3H, J=7Hz), 1. 64 (s, 6H), 2. 51 (q, 2H, J=7Hz), 3. 02 (t, 2H, J=7Hz), 3. 32 (t, 2H, J=7Hz), 4. 23 (q, 2H, J=7Hz), 6. 79 (dd, 2H, J=2, 9Hz), 6. 88 (d, 1H, J=2Hz), 7. 37 (d, 1H, J=9Hz), 7. 4-7. 5 (m, 3H), 7. 95-8. 0 (m, 2H).

【0066】 (5) 2-[[3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

収率73%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1. 3 (t, 3H, J=7Hz), 1. 69 (s, 6H), 2. 58 (q, 2H, J=7Hz), 3. 02 (t, 2H, J=7Hz), 3. 22 (t, 2H, J=7Hz), 6. 79 (dd, 2H, J=2, 9Hz), 7. 01 (1H, d, J=2Hz), 7. 22 (1H, d, J=9Hz), 7. 4-7. 5 (m, 3H), 7. 95-8. 0 (m, 2H)

【0067】 実施例3

2-[[3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1と同様の手法で以下の中间体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0. 87 (t, 3H, J=7Hz), 1. 55-1. 70 (m, 2H), 2. 22 (s, 3H), 2. 49 (t, 2H, J=7Hz), 3. 04 (t, 2H, J=7Hz), 3. 35 (t, 2H, J=7Hz), 7. 12 (dd, 1H, J=1, 9Hz), 7. 2-7. 6 (m, 5H), 7. 95-8. 05 (m, 2H), 8. 01 (d, 1H, J=1Hz)

【0068】 (2) 6-アミノ-3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

2工程収率41%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0. 87

(t, 3H, J=7Hz), 1. 55-1. 70 (m, 2H), 2. 49 (t, 2H, J=7Hz), 3. 01 (t, 2H, J=7Hz), 3. 26 (t, 2H, J=7Hz), 4. 00 (br-s, 2H), 6. 55 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6. 70 (d, 1H, J=2Hz), 7. 30 (d, 1H, J=9Hz), 7. 4-7. 45 (m, 3H), 7. 95-8. 05 (m, 2H).

【0069】 (3) 6-ハイドロキシ-3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

収率53%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0. 91 (t, 3H, J=7Hz), 1. 55-1. 70 (m, 2H), 2. 56 (t, 2H, J=7Hz), 3. 02 (t, 2H, J=8Hz), 3. 25 (t, 2H, J=8Hz), 6. 74 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6. 91 (d, 1H, J=2Hz), 7. 28 (d, 1H, J=9Hz), 7. 4-7. 45 (m, 3H), 7. 95-8. 00 (m, 2H), 8. 15 (br-s, 1H).

【0070】 (4) 2-[[3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

収率70%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0. 85 (t, 3H, J=7Hz), 1. 23 (t, 3H, J=7Hz), 1. 5-1. 60 (m, 2H), 1. 64 (s, 6H), 2. 48 (t, 2H, J=7Hz), 3. 02 (t, 2H, J=8Hz), 3. 32 (t, 2H, J=8Hz), 4. 23 (q, 2H, J=7Hz), 6. 80 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6. 88 (d, 1H, J=2Hz), 7. 40 (d, 1H, J=9Hz), 7. 40-7. 50 (m, 3H), 7. 95-8. 00 (m, 2H).

【0071】 (5) 2-[[3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

収率94%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0. 85 (t, 3H, J=7Hz), 1. 5-1. 65 (m, 2H), 1. 64 (s, 6H), 2. 55 (t, 2H, J=7Hz), 3. 03 (t, 2H, J=8Hz), 3. 19 (t, 2H, J=8Hz), 6. 76 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 7. 00 (d, 1H, J=2Hz), 7. 20 (d, 1H, J=9Hz), 7. 40-7. 50 (m, 3H), 7. 95-8. 00 (m, 2H).

【0072】実施例4

2-[3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1と同様の手法で以下の中間体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率14%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.85 (t, 3H, J=7Hz), 1.45-1.60 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.46 (t, 2H, J=7Hz), 3.06 (t, 2H, J=7Hz), 3.36 (t, 2H, J=7Hz), 7.12 (dd, 1H, J=1, 9Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.4-7.6 (m, 2H), 7.9-8.0 (m, 2H), 8.07 (d, 1H, J=1Hz)

【0073】(2) 6-アミノ-3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率80%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H, J=7Hz), 1.45-1.60 (m, 2H), 2.49 (t, 2H, J=7Hz), 3.03 (t, 2H, J=7Hz), 3.29 (t, 2H, J=7Hz), 4.00 (br-s, 2H), 6.56 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.70 (d, 1H, J=2Hz), 7.28 (d, 1H, J=9Hz), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H)

【0074】(3) 6-ハイドロキシ-3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率34%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H, J=7Hz), 1.45-1.60 (m, 2H), 2.51 (t, 2H, J=7Hz), 3.10 (t, 2H, J=7Hz), 3.31 (t, 2H, J=7Hz), 6.1-6.2 (br, 1H), 6.74 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.91 (d, 1H, J=2Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H)

【0075】(4) 2-[3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

収率63%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.87

(t, 3H, J=7Hz), 1.23 (t, 3H, J=7Hz), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 2.48 (t, 2H, J=7Hz), 3.05 (t, 2H, J=7Hz), 3.33 (t, 2H, J=7Hz), 4.24 (q, 2H, J=7Hz), 6.80 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6.88 (d, 1H, J=2Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H).

【0076】(5) 2-[3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

収率80%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.86 (t, 3H, J=7Hz), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 2.52 (t, 2H, J=7Hz), 3.04 (t, 2H, J=7Hz), 3.29 (t, 2H, J=7Hz), 4.24 (q, 2H, J=7Hz), 6.82 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 7.00 (d, 1H, J=2Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H).

【0077】実施例5

2-[3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1と同様の手法で以下の中間体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率13%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H, J=7Hz), 1.22-1.30 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.49 (t, 2H, J=7Hz), 3.03 (t, 2H, J=7Hz), 3.34 (t, 2H, J=7Hz), 7.10 (dd, 1H, J=1, 9Hz), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.95-8.05 (m, 2H), 8.01 (d, 1H, J=1Hz)

【0078】(2) 6-アミノ-3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率86%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H, J=7Hz), 1.2-1.35 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 2H), 2.50 (t, 2H, J=7Hz), 3.01 (t, 2H, J=7Hz), 3.26 (t, 2H, J=7Hz), 4.00

3 (br-s, 2H), 6. 54 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6. 70 (d, 1H, J=2Hz), 7. 29 (d, 1H, J=9Hz), 7. 4-7. 45 (m, 3H), 7. 95-8. 05 (m, 2H).

【0079】 (3) 6-ハイドロキシ-3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

収率34%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0. 89 (t, 3H, J=7Hz), 1. 2-1. 40 (m, 2H), 1. 40-1. 50 (m, 2H), 2. 55 (t, 2H, J=7Hz), 3. 02 (t, 2H, J=7Hz), 3. 27 (t, 2H, J=7Hz), 6. 71 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6. 91 (d, 1H, J=2Hz), 7. 29 (d, 1H, J=9Hz), 7. 4-7. 45 (m, 3H), 7. 9-8. 0 (m, 2H).

【0080】 (4) 2-[3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

収率76%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0. 87 (t, 3H, J=7Hz), 1. 33 (t, J=7Hz), 1. 2-1. 3 (m, 2H), 1. 4-1. 5 (m, 2H), 1. 64 (s, 6H), 2. 50 (t, 2H, J=7Hz), 3. 02 (t, 2H, J=7Hz), 3. 32 (t, 2H, J=7Hz), 4. 23 (q, 2H, J=7Hz), 6. 79 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6. 88 (d, 1H, J=2Hz), 7. 39 (d, 1H, J=9Hz), 7. 40-7. 50 (m, 3H), 7. 9-8. 00 (m, 2H).

【0081】 (5) 2-[3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

収率82%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0. 88 (t, 3H, J=7Hz), 1. 2-1. 4 (m, 2H), 1. 45-1. 6 (m, 2H), 1. 64 (s, 6H), 2. 56 (t, 2H, J=7Hz), 3. 01 (t, 2H, J=7Hz), 3. 22 (t, 2H, J=7Hz), 6. 79 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 7. 00 (d, 1H, J=2Hz), 7. 24 (d, 1H, J=9Hz), 7. 40-7. 50 (m, 3H), 7. 9-8. 05 (m, 2H).

【0082】 実施例6

2-[3-[2-(2, 5-ジフェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1と同様の手法で以下の中間体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(2, 5-ジフェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

収率21%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 2. 21 (s, 3H), 3. 35-3. 50 (m, 4H), 7. 15 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 7. 3-7. 4 (m, 2H), 7. 4-7. 55 (m, 5H), 7. 55 (d, 1H, J=9Hz), 7. 60 (dd, 2H, J=1, 9Hz), 8. 04 (d, 1H, J=1Hz), 8. 05-8. 15 (m, 2H).

【0083】 (2) 6-アミノ-3-[2-(2, 5-ジフェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

収率84%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 3. 35-3. 45 (m, 4H), 4. 01 (s, 2H), 6. 58 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6. 70 (d, 1H, J=2Hz), 7. 3-7. 6 (m, 7H), 7. 6-7. 65 (m, 2H), 8. 1-8. 15 (m, 2H).

【0084】 (3) 6-ハイドロキシ-3-[2-(2, 5-ジフェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

収率34%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 3. 35-3. 45 (m, 4H), 6. 3 (brs, 1H), 6. 76 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6. 91 (d, 1H, J=2Hz), 7. 3-7. 6 (m, 7H), 7. 62 (dd, 2H, J=2, 9Hz), 8. 1-8. 15 (m, 2H).

【0085】 (4) 2-[3-[2-(2, 5-ジフェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イルオキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

収率55%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1. 22 (t, 3H, J=7Hz), 1. 64 (s, 6H), 3. 35-3. 50 (m, 4H), 4. 23 (q, 2H, J=7Hz), 6. 82 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6. 87 (d, 1H, J=2Hz), 7. 3-7. 55 (m, 7H), 7. 55-7. 6 (m, 2H), 8. 05-8. 15 (m, 2H).

【0086】 (5) 2-[3-[2-(2, 5-ジフェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

収率 定量的

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1. 67 (s, 6H), 3. 35-3. 45 (m, 4H), 6. 85 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 7. 00 (d, 1H, J=2Hz), 7. 37-5. 55 (m, 7H), 7. 55-7. 6 (m, 2H), 8. 05-8. 15 (m, 2H).

【0087】実施例7

2-[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオニ酸

実施例1と同様の手法で以下の中間体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

収率21%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 2. 21 (s, 3H), 2. 22 (s, 3H), 3. 21 (t, 2H, J=8Hz), 3. 41 (t, 2H, J=8Hz), 7. 07 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 7. 34 (d, 1H, J=9Hz), 7. 35-7. 50 (m, 4H), 7. 85-7. 9 (m, 2H), 8. 06 (d, 1H, J=1Hz)

【0088】(2) 6-アミノ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

収率89%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 2. 24 (s, 3H), 3. 22 (t, 2H, J=7Hz), 3. 37 (t, 2H, J=7Hz), 6. 54 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 6. 69 (1H, d, J=2Hz), 7. 22 (d, 1H, J=9Hz), 7. 4-7. 55 (m, 3H), 7. 9-8. 0 (m, 2H).

【0089】(3) 6-ハイドロキシ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

収率44%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 2. 24 (s, 3H), 3. 25 (t, 2H, J=7Hz), 3. 36 (t, 2H, J=7Hz), 6. 74 (d, 1H, J=9Hz), 6. 91 (s, 1H), 7. 29 (d, 1H, J=9Hz), 7. 35-7. 45 (m, 3H), 7. 8-7. 9 (m, 2H).

【0090】(4) 2-[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオニ酸エチル

収率71%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1. 23 (t, 3H, J=7Hz), 1. 64 (s, 6H),

2. 24 (s, 3H), 3. 21 (t, 2H, J=7Hz), 3. 39 (t, 2H, J=7Hz), 4. 24 (q, 2H, J=7Hz), 6. 79 (d, 1H, J=2, 9Hz), 6. 88 (d, 1H, J=2Hz), 7. 30 (d, 1H, J=9Hz), 7. 35-7. 45 (m, 3H), 7. 85-7. 90 (m, 2H).

【0091】(5) 2-[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオニ酸

収率64%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1. 66 (s, 6H), 2. 27 (s, 3H), 3. 21 (t, 2H, J=7Hz), 3. 36 (t, 2H, J=7Hz), 6. 81 (d, 1H, J=2, 9Hz), 7. 01 (d, 1H, J=2Hz), 7. 28 (d, 1H, J=9Hz), 7. 35-7. 45 (m, 3H), 7. 85-7. 90 (m, 2H).

【0092】実施例8

[[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]酢酸

(1) [[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]酢酸エチル

実施例1の合成中間体6-ハイドロキシ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール(200mg, 0. 60mmol)、プロモ酢酸エチル(134mg, 0. 80mmol)、炭酸カリウム(111mg, 0. 80mmol)をメチルエチルケトン(10mL)に懸濁させた後、反応温度を80℃に上げ15時間加熱還流した。反応終了を確認した後、不溶物を濾過、更にメチルエチルケトンにて洗浄し溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し上記の標題化合物を無色油状物として得た。(収率99%)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1. 26 (t, 3H, J=7Hz), 2. 15 (s, 3H), 3. 02 (t, 2H, J=7Hz), 3. 32 (t, 2H, J=7Hz), 4. 29 (q, 2H, J=7Hz), 4. 67 (s, 2H), 6. 9-7. 0 (m, 2H), 7. 35-7. 5 (m, 4H), 7. 95-8. 00 (m, 2H).

【0093】(2) [[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]酢酸

実施例1と同様の方法で標題化合物を得た。

収率64%

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 2.

1.8 (s, 3H), 2.96 (t, 2H, J=7Hz), 3.25 (t, 2H, J=7Hz), 4.73 (s, 2H), 6.94 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 7.16 (d, 1H, J=2Hz), 7.45-7.5 (m, 3H), 7.09 (d, 1H, J=9Hz), 7.85-7.9 (2H, m).

【0094】実施例9

実施例1と同様な方法で以下の化合物を得た。

(実施例9-1)

2-[[3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

白色結晶

m.p. 100-105°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.13 (6H, d, J=7Hz) 1.63 (6H, s) 2.9-3.0 (1H, m) 3.04 (2H, t, J=7Hz) 3.27 (2H, t, J=7Hz) 6.80 (1H, dd, J=2, 9Hz) 6.99 (1H, d, J=2Hz) 7.24 (1H, d, J=9Hz) 7.3-7.4 (2H, m)

7.35-7.50 (1H, m)

7.80-7.95 (1H, m)

IR (KBr) cm⁻¹: 3000, 2950, 2900, 1720, 1700, 1620, 1610, 1560, 1520, 1500, 1475, 1460, 1440, 1400, 1380, 1280, 1180, 1140, 1120, 1040, 1020, 980, 840, 780, 740.

【0095】(実施例9-2)

2-[[3-[2-[2-(4-クロロフェニル)-5-プロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

白色結晶

m.p. 156-158°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.88 (3H, t, J=7Hz) 1.52-1.61 (2H, m) 1.69 (6H, s) 2.53 (2H, t, J=7Hz) 3.00 (2H, t, J=7Hz) 3.20 (2H, t, J=7Hz) 6.79 (1H, dd, J=2, 8Hz) 6.99 (1H, d, J=2Hz) 7.23 (1H, d, J=8Hz) 7.42 (2H, d, J=8Hz) 7.92 (2H, d, J=8Hz)

IR (KBr) cm⁻¹: 2873, 1620, 151

8, 1497, 1479, 1392, 1385, 1282, 1188, 1144, 1095, 984, 843, 835, 816, 742

【0096】(実施例9-3)

2-[[3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-ヘキシル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

無色油状物

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, t, J=7Hz), 1.2~1.3 (6H, m,), 1.45~1.55 (2H, m), 1.66 (6H, s), 2.55 (2H, t, J=7Hz), 3.20 (2H, t, J=8Hz), 3.25 (2H, t, J=8Hz), 6.80 (1H, dd, J=3 and 10Hz), 6.98 (1H, d, J=3Hz), 7.2~7.4 (3H, m), 7.50 (1H, d, J=3Hz), 7.90 (1H, dd, J=3 and 9Hz).

【0097】(実施例9-4)

2-[[3-[2-[5-ベンジル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

無色油状物

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66 (6H, s) 3.07 (2H, t, J=7Hz) 3.26 (2H, t, J=7Hz) 3.93 (2H, s) 6.80 (1H, dd, J=3 and 9Hz) 6.97 (1H, d, J=3Hz) 7.15~7.40 (8H, m) 7.47 (1H, d, J=9Hz) 7.86 (1H, dd, J=2 and 8Hz)

【0098】(実施例9-5)

2-[[3-[2-[2-(2-メチルフェニル)-5-プロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

黄色油状物

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7Hz) 1.55 (2H, t, q, J=7Hz, 7Hz) 1.66 (6H, s) 2.52 (2H, t, J=7Hz) 2.61 (3H, s) 3.02 (2H, t, J=7Hz) 3.28 (2H, t, J=7Hz) 6.82 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz) 7.01 (1H, d, J=2Hz) 7.2~7.4 (4H, m) 7.89 (1H, d, J=7Hz).

【0099】(実施例9-6)

2-[[3-[2-[2-(2,3-ジクロロフェニル)-5-エチル-4-オキサゾリル]エチル]-1,

2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] -2-

メチルプロピオニン酸

無色油状物

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 10 (3H, t, J = 8 Hz), 1. 67 (6H, s), 2. 57 (2H, t, J = 8 Hz), 3. 03 (2H, t, J = 8 Hz), 3. 27 (2H, t, J = 8 Hz), 6. 82 (1H, dd, J = 2 and 9 Hz), 6. 99 (1H, d, J = 2 Hz), 7. 25~7. 30 (2H, m), 7. 55 (1H, dd, J = 2 and 8 Hz), 7. 79 (1H, dd, J = 2 and 8 Hz)

【0100】(実施例9-7)

2-[3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-エチル-4-オキサソリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオニン酸

白色アモルファス

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1. 11 (3H, t, J = 7 Hz) 1. 66 (6H, s) 2. 57 (2H, q, J = 7 Hz) 3. 02 (2H, t, J = 7 Hz) 3. 25 (2H, t, J = 7 Hz) 6. 80 (1H, dd, J = 2, 8 Hz) 6. 98 (1H, d, J = 2 Hz) 7. 23 (1H, d, J = 8 Hz) 7. 32~7. 50 (3H, m) 7. 89 (1H, m)

IR (KBr) cm⁻¹ : 2981, 2939, 2519, 1697, 1622, 1572, 1543, 1518, 1497, 1462, 1441, 1419, 1392, 1385, 1350, 1284, 1282, 1205, 1178, 1144, 1088, 1055, 984, 943, 858, 839, 812, 754, 750, 735, 688, 604, 586

【0101】(実施例9-8)

2-[3-[2-[2-(2-ニトロフェニル)-5-プロピル-4-オキサソリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオニン酸

淡黄色結晶

mp 114~116°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 82 (3H, t, J = 7 Hz) 1. 46 (2H, t, q, J = 7 Hz, 7 Hz) 1. 67 (6H, s) 2. 45 (2H, t, J = 7 Hz) 3. 01 (2H, t, J = 7 Hz) 3. 27 (2H, t, J = 7 Hz) 6. 86 (1H, dd, J = 2 Hz, 9 Hz) 6. 99 (1H, d, J = 2 Hz) 7. 33 (1H, d, J = 9 Hz) 7. 5~7. 7 (2H, m) 7. 81 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz) 7. 97

(1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹ : 2970, 2931, 2873, 1701, 1624, 1560, 1533, 1498, 1470, 1446, 1439, 1419, 1394, 1352, 1282, 1203, 1174, 1142, 1090, 984, 841, 812, 785, 752, 729, 604, 584.

【0102】(実施例9-9)

2-[3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-シクロプロピル-4-オキサソリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオニン酸

無色油状物

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 7~1. 9 (4H, m) 1. 67 (6H, s) 1. 7~1. 8 (1H, m) 3. 10 (2H, t, J = 7 Hz) 3. 29 (2H, t, J = 7 Hz) 6. 81 (1H, dd, J = 2 and 9 Hz) 7. 00 (1H, d, J = 2 Hz) 7. 25~7. 9 (5H, m).

【0103】(実施例9-10)

2-[3-[2-(2-シクロヘキシル-5-プロピル-4-オキサソリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオニ酸

無色油状物

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 83 (3H, t, J = 7 Hz) 1. 2~2. 1 (10H, m) 1. 45~1. 55 (2H, m) 1. 71 (6H, s) 2. 44 (2H, t, J = 7 Hz) 2. 8~2. 9 (3H, m) 3. 0~3. 1 (2H, m) 6. 72 (1H, dd, J = 2 and 9 Hz) 6. 95 (1H, d, J = 2 Hz) 6. 99 (1H, d, J = 9 Hz).

【0104】(実施例9-11)

2-[3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソブチル-4-オキサソリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオニン酸

白色結晶

mp 118~120°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0. 87 (6H, d, J = 6 Hz) 1. 66 (6H, s) 1. 90 (1H, m)

2. 44 (2H, d, J=7Hz) 3. 03 (2H, t, J=7Hz) 3. 28 (2H, t, J=7Hz) 6. 82 (1H, dd, J=2, 8Hz) 6. 99 (1H, d, J=2Hz) 7. 31-7. 39 (3H, m) 7. 48-7. 50 (1H, m) 7. 89-7. 92 (1H, m) IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 2960, 2931, 2870, 2530, 1707, 1620, 1552, 1518, 1497, 1473, 1417, 1385, 1381, 1277, 1180, 1138, 1088, 1053, 978, 843, 820, 768, 742, 606, 584, 471
 【0105】 (実施例9-12)
2-[[3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-tert-ブチル-4-オキサゾリル]エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸
 白色結晶
 mp 127-129°C
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) δ ; 1. 26 (9H, s) 1. 65 (6H, s) 3. 17 (2H, t, J=7Hz) 3. 31 (2H, t, J=7Hz) 6. 81 (1H, dd, J=2, 8Hz) 7. 00 (1H, d, J=2Hz) 7. 28 (1H, d, J=8Hz) 7. 34-7. 37 (2H, m) 7. 50 (1H, m) 7. 93 (1H, m) IR (KBr) cm^{-1} : 3855, 3737, 3433, 2978, 2974, 2872, 2347, 1707, 1703, 1620, 1572, 1549, 1522, 1498, 1421, 1383, 1367, 1346, 1284, 1184, 1146, 1055, 982, 837, 816, 768, 744, 739, 609
 【0106】 (実施例9-13)
2-[[3-[2-[2-(2-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸
 淡黄色アモルファス
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ; 1. 15 (6H, d, J=7Hz) 1. 67 (6H, s) 2. 95-3. 00 (1H, m) 3. 04 (2H, t, J=7Hz) 3. 24 (2H, t, J=7Hz) 6. 80 (1H, dd, J=2 and 8Hz) 7. 00 (1H, d, J=2Hz) 7. 015-7. 25 (3H, m) 7. 40-7. 45 (1H, m) 7. 95-8. 00 (1H, m).
 【0107】 (実施例9-14)
2-[[3-[2-[2-(4-tert-ブチルフェ

ニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸
 淡黄色アモルファス
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ; 1. 16 (6H, d, J=7Hz) 1. 36 (9H, s) 1. 70 (6H, s) 2. 95-3. 05 (3H, m) 3. 17 (2H, t, J=8Hz) 6. 76 (1H, dd, J=2 and 8Hz) 7. 00 (1H, d, J=2Hz) 7. 15 (1H, d, J=8Hz) 7. 47 (2H, d, J=8Hz) 7. 93 (2H, d, J=8Hz).
 【0108】 (実施例9-15)
2-[[3-[2-[5-イソプロピル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル]エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸
 微褐色アモルファス
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ; 1. 20 (6H, d, J=7Hz) 3. 00 (1H, q, J=7Hz, 7Hz) 3. 07 (2H, t, J=7Hz) 3. 30 (2H, t, J=7Hz), 6. 80 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz) 7. 02 (1H, d, J=2Hz) 7. 30 (1H, d, J=9Hz) 7. 5-7. 6 (2H, m) 7. 8-8. 0 (3H, m), 8. 08 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz) 8. 49 (1H, s).
 IR (KBr) cm^{-1} : 2972, 2929, 2872, 1707, 1701, 1620, 1560, 1516, 1498, 1466, 1417, 1392, 1383, 1365, 1284, 1184, 1144, 1088, 1053, 982, 893, 858, 835, 816, 754, 607, 471.
 【0109】 (実施例9-16)
2-[[3-[2-[5-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-4-オキサゾリル]エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸
 白色結晶
 mp 123-125°C
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ; 1. 17 (6H, d, J=7Hz) 1. 67 (6H, s) 2. 9-3. 1 (3H, m) 3. 1-3. 2 (2H, m) 3. 93 (3H, s) 6. 73 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz) 6. 96

(1H, d, J=2Hz) 7.0-7.1 (2H, m) 7.13 (1H, d, J=9Hz) 7.43 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz). IR (KBr) cm⁻¹: 2999, 2927, 1709, 1622, 1620, 1554, 1518, 1497, 1468, 1419, 1389, 1363, 1281, 1259, 1186, 1138, 1096, 1053, 1026, 978, 833, 802, 752, 744, 715, 604, 584.

【0110】(実施例9-17)

2-[[3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオニ酸

白色結晶

mp 102-104°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.13 (6H, d, J=7Hz) 1.66 (6H, s) 2.95 (1H, m) 3.04 (2H, t, J=7Hz) 3.27 (2H, t, J=7Hz) 6.82 (1H, dd, J=2, 8Hz) 6.99 (1H, d, J=2Hz) 7.28 (1H, d, J=8Hz) 7.32 (1H, dd, J=2, 8Hz) 7.51 (1H, d, J=2Hz) 7.87 (1H, d, J=8Hz)

IR (KBr) cm⁻¹: 3535, 2939, 1705, 1618, 1562, 1498, 1466, 1460, 1385, 1381, 1286, 1184, 1147, 1107, 1053, 976, 841, 816, 417

【0111】(実施例9-18)

2-[[3-[2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオニ酸

白色結晶

mp 161-163°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.08 (6H, d, J=7Hz) 1.63 (6H, s) 2.92 (1H, m) 3.07 (2H, t, J=7Hz) 3.31 (2H, t, J=7Hz) 6.81 (1H, dd, J=2, 8Hz) 6.99 (1H, d, J=2Hz) 7.31-7.41 (4H, m)

IR (KBr) cm⁻¹: 3467, 2976, 2873, 2521, 1722, 1624, 1605, 1560, 1518, 1498, 1468, 1433, 1385, 1383, 1367, 1340, 1321, 127

1, 1200, 1176, 1130, 1095, 1041, 974, 933, 883, 839, 793, 771, 750, 600, 569, 482

【0112】(実施例9-19)

2-[[3-[2-[2-[-5-イソプロピル-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオニ酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (6H, d, J=7Hz) 1.65 (6H, s) 2.9-3.0 (1H, m) 3.04 (2H, t, J=7Hz) 3.28 (2H, t, J=7Hz) 6.18 (1H, dd, J=2 and 8Hz) 7.00 (1H, d, J=2Hz) 7.26 (1H, d, J=8Hz) 7.5-7.7 (2H, m) 7.80 (1H, d, J=8Hz) 8.02 (1H, d, J=8Hz)

【0113】(実施例9-20)

2-[[3-[2-[2-(2-ヒドロキシフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオニ酸

無色油状物

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16 (6H, d, J=7Hz) 1.66 (6H, s) 2.97 (1H, qq, J=7Hz, 7Hz) 3.06 (2H, t, J=7Hz) 3.31 (2H, t, J=7Hz) 6.8-7.1 (4H, m) 7.32 (1H, m) 7.40 (1H, d, J=9Hz) 7.76 (1H, d, J=1Hz, 8Hz)

【0114】(実施例9-21)

2-[[3-[2-[2-フェニル-5-プロピル-4-オキサゾリル]エチル]インドール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオニ酸

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ:

淡黄色結晶
0.82 (3H, t, J=7Hz) 1.40-1.55 (2H, m) 1.57 (6H, s) 2.41 (2H, t, J=7Hz) 2.87 (2H, t, J=7Hz) 3.10 (2H, t, J=7Hz) 6.76 (1H, dd, J=1, 9Hz) 6.92 (1H, s) 6.96 (1H, d, J=1Hz) 7.4-7.5 (4H, m) 7.85 (1H, brs,) 7.95-8.05 (2H, m)

【0115】(実施例9-22)

2-[3-[2-[5-イソプロピル-2-(4-ブチルフェニル)-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ペンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

無色油状物

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.94 (t, 3H, J=7Hz), 1.16 (d, 6H, J=7Hz), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.68 (s, 6H), 2.66 (t, 2H), 2.95-3.05 (m, 3H), 3.21 (t, 2H, J=7Hz), 6.77 (dd, 1H, J=2, 8Hz), 7.00 (d, 1H, J=2Hz), 7.20 (d, 1H, J=8Hz), 7.25 (d, 2H, J=8Hz), 7.90 (d, 2H, J=8Hz).

【0116】実施例10 薬理実験

I. 測定方法

(1) PPAR δ活性化作用の測定

試験化合物【実施例1～7及び既知のPPAR δアゴニストのL-165041 (Berger, J. 他, (1999) J. Biol. Chem., 274:6718-6725)】のPPAR δ活性化作用を以下のように測定した。

1) 材料

アフリカミドリザル腎線維芽細胞 (CV-1細胞) は、東北大学加齢医学研究所 医用細胞資源センターより入手した。すべての試験化合物は、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、最終DMSO濃度0.1%で試験に用いた。

2) プラスミド

受容体発現プラスミド (GAL4-hPPAR δ LBD), ルシフェラーゼ発現プラスミド (UAS x 4-TK-LUC), β-ガラクトシダーゼ発現プラスミド (βGAL) は (Kliener, S. A. 他, (1992) Nature, 358:771-774) と同様のものを使用した。

【0117】3) トランスフェクション

CV-1細胞を1ウェル当たり2×10⁵個の細胞濃度で、24ウェル培養プレートに播き、24時間、4%胎児ウシ血清 (FCS) 添加OPTI-MEMI Reduced Serum Medium (Life Technologies) 500μl/wellで培養した。その後、血清無添加のOPTI-MEMで細胞を洗い、DNA含有溶液 [1ウェル (250μl添加溶液)当たり、以下の成分を含有するもの; 0.03μgのGAL4-hPPAR δ LBD, 0.25μgのUAS x 4-TK-LUC, 0.35μgのβGAL, 2μlのリポフェクション試薬DMRIE-C (Life Technologies)], これらをOPTI-MEM

に溶解し、室温で30分間静置したもの]を添加して、37℃で5時間培養した。

4) 試験化合物添加による細胞処理

DNA含有溶液を除き、試験化合物 (終濃度: 10⁻⁴Mあるいは10⁻⁵Mになるように100%DMSOに溶解したもの) を含む4%FCS-OPTI-MEM 500μlに新たに交換してさらに40時間、37℃で培養した。

5) レポーター遺伝子発現レベルの測定

培地を除き、PBSで2回洗った後、凍結融解を1回行い、1ウェル当たり、ルシフェラーゼ活性測定用可溶化緩衝液 (25mM Tris-PO₄ (pH 7.8), 15%v/v Glyserol, 2%CHAPS, 1%Lecithin, 1%BSA, 4mM EGTA (pH 8.0), 8mM MgCl₂, 1mM DT T) 100μlを添加して、室温で10分間放置した。そのうちの20μlを96ウェル測定用プレートに分取して、ルシフェラーゼ基質溶液100μl (ピッカジン; ニッポンジーン社製) を添加し、MLR-100型マイクロルミノリーダ (コロナ電気社製) を用いて、1秒間の発光量 (ルシフェラーゼ活性) を求めた。ルシフェラーゼ遺伝子の添加と同時に加えておいたβGALの細胞内導入による活性発現量を測定し、化合物添加によるルシフェラーゼ活性の変動を導入遺伝子のトランスフェクション効率で補正した。β-ガラクトシダーゼ活性の測定方法は、50μlの可溶化試料を別な96ウェルプレートに分取し、ONPG (2-ニトロフェニル-β-D-ガラクトビラノシド) 溶液100μlを添加して、室温で5分間インキュベートした。反応停止液 (1M炭酸ナトリウム溶液) 50μlを加え、414nmの吸光度を測定した。溶媒として用いたDMSO (0.1%濃度) のみで処理した細胞のルシフェラーゼ活性値 (コントロール値) を0%に、10⁻⁴MにおけるL-165041で処理した細胞のルシフェラーゼ活性値を100%として、相対的なリガンド活性を算出した。

【0118】I.I. 試験結果

試験結果を表23に示す。

【表23】

試験化合物	PPAR δ活性
実施例1	27
実施例2	67
実施例3	42
実施例4	73
実施例5	55
実施例6	44
実施例7	16
L-165041	17

(PPAR δ 活性は10⁻⁵Mにおける相対活性値)

表23から明らかなように、実施例化合物はL-165041と比べ、同等又はそれ以上の強力なPPAR δ の活性化作用を示した。

【0119】実施例11 薬理試験

受容体発現プラスミドとしてGAL4-hPPAR α LBD、GAL4-hPPAR γ LBD、GAL4-hPPAR δ LBDを使用し、対照薬としてPPAR

α : 10⁻⁴M WY-165041, PPAR γ : 10⁻⁵M Rosiglitazone, PPAR δ 10⁻⁴MにおけるL-165041を用い、実施例10記載の方法と同様な方法により、実施例9記載の化合物に関するPPAR活性を測定した。試験化合物のPPAR活性を表24に示す

【表24】

試験化合物	PPAR α	PPAR γ	PPAR δ
実施例9-1	12±1	22±1	91±6
実施例9-2	91±10	34±1	99±12
実施例9-3	95±9	61±6	97±2
実施例9-4	46±2	18±1	26±1
実施例9-5	22±6	21±0.5	86±15
実施例9-6	72±2	24±4	101±10
実施例9-7	25±0.1	17±3	87±3
実施例9-9	12	13	60
実施例9-11	10	15	62
実施例9-14	74	86	86
実施例9-15	82±16	81±5	105±16
実施例9-16	1	19	25
実施例9-17	63±4	22±3	111±4
実施例9-19	28	21	43
実施例9-20	28	25	61
実施例9-22	94	78	111
L-165041	2±1	1±0.03	32±15

PPAR活性：対照薬を100%とした時の試験化合物10⁻⁵Mの相対値

α : 10⁻⁴MのWY-14643

γ : 10⁻⁵MのRosiglitazone

δ : 10⁻⁴MのL-165041

表24から明らかなように、実施例9-1～実施例9-

22記載の化合物はL-165041と比べ、同等又はそれ以上の強力なPPAR δ の活性化作用を示した。また、実施例9-1, 5, 6, 7, 9, 11, 15, 17, 20, 22等はL-165041と類似したPPAR α 、 γ 、 δ に対する活性化作用の選択性を有することが明らかになった。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

識別記号

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P 3/06
3/10
5/38
9/00
9/10

A 6 1 P 3/06
3/10
5/38
9/00
9/10

1 0 1

1 0 1

19/10	19/10
25/28	25/28
27/02	27/02
29/00	29/00
35/00	35/00
43/00	43/00
C 0 7 D 417/06	1 1 1

(72) 発明者 増井 誠一郎	埼玉県上尾市中妻 4-6-21
F ターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC52 CC62 DD51	EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC68 BC69	BC82 GA09 GA10 MA01 MA04
NA14 ZA16 ZA33 ZA36 ZA45	ZA70 ZA97 ZB11 ZB26 ZC02
ZC08 ZC33 ZC35	

(72) 発明者 小林 邦夫
埼玉県三郷市早稻田 5-1-3-202

(72) 発明者 望月 信孝
埼玉県三郷市彦川戸 1-170-122

(72) 発明者 山川 富雄
千葉県柏市みどり台 2-23-2

(72) 発明者 神田 貴史
埼玉県三郷市彦成 3-10-18-701